FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE N° 329

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Juliette LAFFORET
Née au Caire le 25 mars 1904

Les Tumeurs primitives multiples de type distinct

—

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. MÉNÉTRIER, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Juliette LAFFORET
Née au Caire le 25 mars 1904

Les Tumeurs primitives multiples de type distinct

—

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. MÉNÉTRIER, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15
—
1928

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.	
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Charge du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de mon affection.

A MA SŒUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A Monsieur le Docteur ROUX

Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur

En témoignage de gratitude.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MÉNÉTRIER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

En témoignage de profond respect.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR PEYRON

de l'Institut Pasteur
Professeur de Pathologie expérimentale
à l'Université d'Aix-Marseille

Pendant les deux ans au cours desquels nous avons eu l'honneur d'être son assistante à l'Institut Pasteur de Paris, il n'a cessé de nous donner de nombreuses marques d'intérêt.

Nous lui devons l'inspiration de ce travail dont il nous a facilité la réalisation par ses conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MARSEILLE

A M. le Docteur AUBERT

Chirurgien des Hôpitaux

A M. le Docteur CASSOUTE

Professeur de Clinique médicale

A M. le Docteur FRANÇOIS

Médecin des Hôpitaux

Les Tumeurs primitives multiples
de type distinct

HISTORIQUE ET INTRODUCTION

La notion des tumeurs multiples de types distincts est de date relativement récente. Elle a suivi de près l'application de l'histologie à l'étude des tumeurs.

C'est le *Traité d'anatomie pathologique* de Rokitanski (1865) qui en a fait la première mention. Trois ans auparavant Broca lui avait déjà consacré une étude dans les *Mémoires de l'Académie de médecine* ; mais ses observations ne nous paraissent plus probantes. On verra plus loin les causes d'erreurs multiples qui devaient — à cette époque — en rendre difficile la démonstration. En 1869 Von Bruns, dans son *Manuel de chirurgie pratique*, admet la même notion, mais sans en fournir des exemples démonstratifs. C'est Billroth qui, dans son *Manuel de pathologie chirurgicale* (1860), en souligne le premier exemple à propos d'un homme atteint de cancer cutané de l'oreille. Mais il est évident qu'antérieurement à l'ère micrographique de l'étude des tumeurs, la notion des tumeurs multiples se trouvait virtuellement incluse dans celle de la diathèse néoplasique, cette dernière théorie s'étant naturellement adaptée aux diverses conceptions qui ont régné successivement dans l'histoire de la médecine au sujet du cancer. A l'époque de Hunter par exemple, les diverses variétés de tumeurs procédaient d'un même point de départ : un épanchement de lymphe plastique qui était susceptible de

constituer ultérieurement les tissus les plus divers. Les premières études de pathologie cellulaire permettant de juxtaposer la structure des tumeurs à celle des tissus normaux n'éclairèrent pas immédiatement la question ; on resta longtemps avant de distinguer les localisations multiples d'un même processus (épithélioma cutané par exemple) des tumeurs distinctes proprement dites. Les premières furent nettement mises en évidence par les études de Volkmann (1887) sur les cancroïdes multiples des ouvriers de l'industrie de la paraffine et du goudron. Schuchard, sous l'inspiration de Volkmann, rapprocha ces cas de ceux des carcinomes multiples greffés sur la séborrhée sénile. Quant aux secondes, elles furent tout d'abord multipliées de façon abusive. Cette première période est liée en France aux études de Verneuil et de ses élèves, en particulier de Sauce et de Ricard. Voici comment s'exprime ce dernier dans l'introduction de sa thèse: «Pour Verneuil comme pour Bazin, tout néoplasique est arthritique et les néoplasmes, quelques différents qu'ils puissent être par leur nature, leur évolution, leur influence sur l'organisme, sont et demeurent une dépendance de l'arthritisme, dont la diathèse néoplasique n'est qu'une des innombrables manifestations » ;et plus loin : « Notre thèse rentre dans cette doctrine, elle veut démontrer à l'aide d'un certain nombre de faits attentivement examinés, que c'est à une seule et même diathèse qu'appartiennent la genèse et l'évolution de tous les néoplasmes ; en d'autres termes nous avons pour but de démontrer la diathèse néoplasique par l'étude de la pluralité des néoplasmes laissant à d'autres le soin d'étudier ce que peut être cette

diathèse néoplasique et quelle place elle peut occuper dans le cadre nosologique ».

En fait, même en laissant de côté ce dernier problème, Ricard allait se heurter à de grosses difficultés dont les idées théoriques de son maître Velpeau n'étaient par les moins négligeables. Ce dernier reconnaissait dans les néoplasmes multiples les groupes suivants :

« I. Homéo-histique s'ils ont la même composition anatomique, exemple : ostéomes multiples, névromes multiples, etc.

« II. Hétéro-histique, s'ils sont de structure différente, exemple : coïncidence chez un même sujet d'un lipome, d'un polype fibreux et d'un carcinome ;

« III. Mono-organique, quand ils siègent dans un seul et même organe, exemple : plusieurs myomes dans l'utérus, plusieurs adénomes dans un seul sein, plusieurs kystes dans un ovaire ;

« IV. Mono-type, uni-régionnaire, quand ils sont réunis dans une même région, exemple : loupes multiples du cuir chevelu, lymphadénome du cou, de l'aisselle.

« V. Mono-systématique, quand ils n'envahissent qu'un seul système, exemple : les lipômes multiples.

« VI. Poly-organiques, quand ils occupent plusieurs organes semblables ou différents : exemple : kystes dans les deux mamelles; polypes des deux fosses nasales, enchondromes multiples.

« VII. Poly-topes (multi-régionnaires) quand, partis d'un point, ils gagnent les régions plus ou moins lointaines : exemple épithélioma du gland avec lymphangite dorsale et adénopathie inguinale.

« VIII. Poly-systématiques. C'est le cas pour les néoplasmes généralisés dont les foyers se dispersent dans tous les systèmes ; exemples : cancer de la glande mammaire engorgeant les ganglions lymphatiques et formant des dépôts secondaires dans les poumons, les os ou les muscles.

« IX. Synchrones quand ils existent en même temps, cas ordinaire, qui sert précisément à démontrer la pluralité des néoplasmes apparaissant à des époques plus ou moins éloignées et n'ayant jamais coexisté. On trouvera plus loin des exemples de ces néoplasmes hétérochromes. L'un des plus remarquables est celui d'une dame atteinte, opérée et guérie en 1878, d'un adénome sudoripare de la face ; atteinte, opérée et guérie en 1888 d'un polype utérin ; atteinte et opérée en 1884 d'un cancer du sein.

« X. Homéliques ou Hétéréliques : terme nécessaire pour indiquer l'apparition simultanée ou successive de plusieurs néoplasmes.

« Le premier cas se conçoit quand il s'agit de néoplasmes susceptibles de se généraliser, mais qui ne se réalisent qu'à une certaine période de la maladie ; un cancer primitif apparaît, d'abord unique ; plus tard, se montrent des cancers secondaires qui, pouvant dater du même jour et avoir par conséquent le même âge, seront homéliques. »

Comme on le voit d'après cette citation, la distinction fondamentale que la cancérologie moderne établit entre les simples récidives ou métastases d'une tumeur et les tumeurs primitives indépendantes ne paraît pas frapper Velpeau. En s'inspirant de ces directives, Ricard juxtaposait des faits qui étaient en réalité disparates. La plupart

se rapportent à des épithéliomas multiples de la peau ou à des tumeurs symétriques d'organes pairs (glandes mammaires).

Bard, après une étude critique judicieuse retient seulement deux de ses observations comme probantes :

a) Squirrhe du sein chez un homme opéré 15 ans auparavant pour cancroïde de la lèvre (Velpeau).

b) Cancer du foie et sarcome utérin simultanés (Hanot).

Voici d'ailleurs un des documents de l'auteur montrant bien les points faibles de sa méthode. Une femme présentait un adénome du sein mobile et indolent remontant à 14 ans. Depuis un an, accroissement rapide. Intervention suivie de mort. L'autopsie vérifie l'existence d'un cancer avec métastases. Ricard en conclut : que la malade, affectée d'une diathèse qui d'abord lui a donné un adénome, a été à un âge plus avancé atteinte d'un carcinome et cela sous l'influence de la même diathèse. Il s'agit en réalité d'un fait aujourd'hui reconnu comme banal, savoir, la transformation maligne d'une tumeur d'abord bénigne qu'on a laissé évoluer sans l'extirper.

Dans cette conception de la diathèse néoplasique, l'Ecole de Velpeau se heurtait naturellement aux anatomo-pathologistes comme Cruveilhier qui préféraient rester sur le terrain solide des faits. Voici comment s'exprime Ricard à leur endroit :

« Les progrès de l'étude anatomique spécifiant les caractères de structure particuliers à chaque néoplasme établirent une barrière infranchissable entre chacun d'eux. Ce fut le règne de la spécialisation à outrance. Non seulement

pour l'école de Cruveilhier, deux tumeurs d'organisation différente et de trame diverses étaient radicalement différentes et ne pouvaient, sous aucune influence se transformer : l'une en l'autre ; mais les terrains sur lesquels l'une et l'autre avaient germé étaient foncièrement dissemblables et antagonistes entre eux.

« C'est ainsi qu'on osait, tant la coïncidence de corps fibreux et de cancers utérins était jugée exceptionnelle, affirmer à toutes les femmes atteintes de fibromes de la matrice, qu'elles avaient au moins l'avantage, dans leur infirmité, de n'avoir pas à redouter le cancer. » (1)

Ce travail de Ricard, qui marque bien les tendances doctrinales d'une époque, s'achevait par une étude sur l'hérédité. Il y groupait diverses observations de familles offrant une proportion de cancers de types divers. On sait au contraire que ces dernières sont reléguées au second plan par les études modernes qui s'efforcent d'établir d'abord l'hérédité d'une néoplasie donnée (par exempie le neuroépithélioma de la rétine dans l'enfance.)

A l'étranger, Beck avait apporté en 1883 une étude groupant des cas démonstratifs échappant aux critiques précédentes. En effet dans 5, l'indépendance des carcinomes fut vérifiée histologiquement. Ensuite, nous trouvons surtout

1. Cruveilhier insiste en effet « pour que cette consolation ne soit jamais refusée aux malades » et il revient à nouveau dans la discussion du 9 janvier 1844 à l'Académie de Médecine sur l'incompatibilité des fibromes et des cancers mammaires. On verra plus loin que les liens éventuels entre les tumeurs distinctes de l'appareil génital et ses annexes peuvent s'interprêter à l'aide des seules synergies endocrines.

des observations isolées, la thèse d'Abesser (1886) ajoute un cas personnel.

En 1887, Podrousak en apporte 2 nouveaux, Gilbert, dans son traité des maladies de foie, également 2 dont le second qui sera retenu plus loin, représente le premier cas français avec contrôle histologique. La même année, Reighel publie des cas de carcinome simultanés de l'utérus et des ovaires qui appellent des réserves. Michelson (1889) moins sévère au point de vue critique que Beck, accepte trop de cas. Il les groupe en deux catégories, la première concerne les carcinomes qui ont apparu plus ou moins simultanément et ont présenté une évolution parallèle (9 cas) la seconde réunissant ceux dont l'apparition a été successive (11 cas).

Peu après Schimmelbusch refait une étude critique démesurément étendue, puisqu'il reprend l'étude des cancers de la paraffine...

En 1892, Bard consacre à la question un exposé précis et clair apportant un cas nouveau (cancer primitif de l'utérus et du pancréas).

En 1893, Mercanton apporte une série de cas de valeur malheureusement inégale. En 1897, Letulle étudie la question des cancers multiples du tube digestif.

A partir de cette époque, le nombre des cas isolés ou des mémoires se multiplie. Mentionnons, parmi les travaux de langue allemande, l'étude d'Oberndorfer (1905) l'importante contribution d'Egli basée sur la statistique de l'Institut de pathologie de Bâle (1914) celle du professeur Harbitz de Stockholm (1916).

Plus récemment et presque simultanément paraissent les

études d'Hedinger (1923) de Duschl (1925) Hoenigman, Puhr (1), Rieder, Risak, Neprachin, Siebke 1926 (2).

Dans la littérature de langue anglaise, les travaux américains prédominent, Oerbers, Major Ralph (1918) Owen (1921) Heely (1924) Seecop, Clayton (1927).

En Angleterre, nous trouvons seulement le travail de Murray (1927) (3) qui introduit le premier dans cette question des arguments tirés du cancer expérimental du goudron.

1. *Tumeurs multiples*, L. Pühr, *Zeits. J. Krebsforsh*, 1926, 24, p. 38-626.

Le travail est basé sur l'étude de 6718 autopsies durant ces 21 dernières années.

L'auteur trouva des tumeurs dans 1559 des cas (soit 23, 2 %) et parmi eux 219 cas de tumeurs multiples (soit 14 %).

Il arrive à cette conclusion que les tumeurs multiples sont encore assez fréquentes, mais l'étude de ces tableaux montre que Pühr fait rentrer dans le cadre des tumeurs proprement dites l'hypertrophie prostatique, les adénomes de la surrénale et le goître.

De cancers multiples, l'auteur ne rapporte en fait que 5 cas :

1° Coexistence de deux ou de plusieurs tumeurs malignes.

2° Coexistence de une ou de plusieurs tumeurs bénignes avec une tumeur maligne.

2. Siebke (H.), *Ueber m. carcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1926.

Etude critique de 53 cas anciens et de deux personnels.

L'auteur en arrive à cette conclusion que les tumeurs malignes multiples s'observent surtout après 70 ans et rarement au-dessous de 50 ans.

Il est aussi conduit à admettre que le développement est en rapport avec une grande diminution de résistance de l'organisme ; la cachexie est particulièrement rapide et ordinairement les métastases n'ont pas le temps de se développer. Leur fréquence serait plutôt restreinte, 1 % de toutes les autopsies de cancéreux.

L'auteur considère que les tumeurs primitives multiples sont favorables à l'hypothèse d'une prédisposition d'ordre général.

(Dans un mémoire ultérieur (*Uberd. primare-karzinome, Deutsche M. Woch.*, 1926, 52, p. 471, Siebke apporte deux cas nouveaux de T. M. de l'estomac et de l'utérus).

3. Il faut mentionner le travail ancien de Taylor et Teacher, *A series of double malignant tumours* (*J. of Path. and Bacteriologie*, 1910 14, p. 205).

En Italie paraissent le mémoire de Monzardo apportant plusieurs cas nouveaux et le rapport de Matronola que nous regrettons de n'avoir pu consulter.

En France, nous n'avons à noter que les articles de Sabrazès en 1923 et de Dujardin en 1926.

Mentionnons enfin le travail de Sikl qui est sans doute le premier dans la littérature tchéco-slovaque (1927).

A cet ensemble de documents il convient d'ajouter ceux de la pathologie comparée, ici nous retiendrons seulement les études d'ordre synthétique Le pathologiste américain Goodpsture a publié en 1918 un important travail, le premier de cet ordre, dans lequel il étudie chez le chien les états précancéreux et les tumeurs malignes dans leur rapport avec la sénilité.

En Allemagne, Cohrs apporte un mémoire richement documenté grâce aux statistiques de l'Institut de pathologie vétérinaire de Berlin (1926).

Comme on le voit, nous disposons actuellement d'un ensemble de documents assez considérables pour dégager une étude synthétique dont l'absence se faisait sentir depuis longtemps dans la littérature scientifique française. Le moment est d'autant plus opportun que l'étiologie et la pathogénie des cancers sont à l'heure actuelle l'objet des théories les plus divergentes.

A la théorie infectieuse qui invoque actuellement la curieuse tumeur des oiseaux s'opposent les théories de l'origine locale, purement irritative et non spécifique ; d'autre part, l'étude des variations humorales du milieu cancéreux, en mettant en évidence les modifications de certaines fonctions (telles que l'hypercholestérinémie,

l'hyperglycémie) a conduit certains auteurs à chercher dans ces modifications la cause plus ou moins directe de ces néoplasmes ; c'est en somme la vieille théorie de la diathèse cancéreuse qui réapparaît rajeunie et rénovée sous une forme nouvelle. Les cas de tumeurs multiples lui paraissent d'abord plutôt favorables : même remarque en ce qui concerne les processus de carence (avitaminose) qui permettent d'obtenir expérimentalement des lésions précancéreuses et cancéreuses comme on le verra plus loin. Nous disposons en outre de documents nouveaux — du plus haut intérêt — qui faisaient défaut à nos prédécesseurs. Les progrès de la thérapeutique (chirurgie et surtout radiations) ont permis en effet d'obtenir dans ces vingt dernières années des survies prolongées et même des guérisons définitives en nombre assez considérable pour permettre d'observer à nouveau chez les malades de nouvelles tumeurs spontanées, bénignes ou malignes. Les premiers faits de cet ordre, en apparence favorables à la notionducancer, maladie générale, se retrouveront plus loin.

Ces survies prolongées vont permettre également de rechercher si la disparition d'une tumeur par un processus de résorption plutôt que par une ablation chirurgicale est susceptible de déterminer un état d'immunité ou de résistance vis-à-vis des tumeurs spontanées.

Tels sont, succinctement présentés, les documents dus à nos prédécesseurs et l'orientation générale que la question nous paraît devoir suivre.

Nous adoptons dans notre exposé l'ordre suivant : nous allons dans le chapitre II classer tous les cas que nous avons pu réunir ou même vérifier dans les mémoires ori-

ginaux. Contrairement à l'habitude qui relègue plutôt les observations en fin du travail, nous avons jugé utile de présenter d'abord les matériaux de cette étude critique.

Nous y avons introduit plus de groupes que nos prédécesseurs, d'abord parce que le nombre plus grand des observations le permettait et surtout parce qu'on ne pouvait maintenir ensemble les faits disparates que les anciens mémoires avaient trop souvent juxtaposés.

La section I correspond d'une part au cas de simples localisations multiples d'une même tumeur au niveau d'un appareil ou d'un organe ; d'autre part, aux cas de tumeurs bilatérales ou d'organes symétriques. Nous nous bornons à les signaler sans les réunir, car ils ne correspondent pas au cadre même de notre sujet ; leur intérêt reste par contre évident pour nos conclusions synthétiques.

Dans la section II nous envisageons les cas de tumeurs multiples distinctes dans un même organe, par exemple dans un organe à deux segments comme l'utérus (épithélioma du col et du corps, myome et épithélioma) ou encore la juxtaposition d'un embryome et d'une tumeur d'origine locale, et enfin le groupe des épithélio-sarcomes.

Toutefois pour ces derniers nous nous bornons à préciser l'état actuel de la question d'un point de vue à la fois histologique et expérimental, sans réunir ni discuter les divers cas, ce qui exigerait une étude spéciale.

Avec la section III : tumeurs multiples développées dans un même appareil et de structure histologique : *a*) homologue ; *b*) dissemblable, nous entrons dans le cadre même du sujet.

La section IV, dont les observations sont de beaucoup les plus nombreuses, correspond aux tumeurs d'appareils distincts groupés en :

a) Tumeurs toutes bénignes ;

b) Un épithélioma et une tumeur bénigne ;

c) Un épithélioma et un sarcome ;

d) Plusieurs épithéliomas (1).

La section V correspond aux documents de pathologie comparée relatifs aux mammifères.

Le chapitre III correspond à l'étude synthétique : nous y envisageons d'abord les faits et ensuite les interprétations ou hypothèses qu'on peut leur appliquer.

1° Nous sommes ainsi conduits à opposer les conceptions considérant le cancer comme une maladie locale ou une maladie générale et à conclure provisoirement en faveur de la première.

2° Nous envisageons l'importance des tumeurs multiples par rapport aux diverses théories pathogéniques.

3° Nous discutons la question de l'influence réciproque des tumeurs distinctes les unes sur les autres en nous bornant à poser pour la première fois les termes d'un problème que l'expérimentation n'a pas encore permis d'aborder.

1. Nous aurions voulu rassembler ici dans un 5e groupe (c), les cas de coexistence de tumeurs conjonctives malignes (Sarcomes) de type distinct, malheureusement nous n'en avons pas rencontré d'observations sûres accompagnées d'un contrôle histologique.

La confusion a dû être souvent faite avec des angiomatoses et sarcomatoses à localisation multiple, sans parler des cas où il s'agissait de simples métastases.

On pourra se reporter au mémoire d'Invernizzi : *Contributo allo Studio della Sarcomatosi universale* (15 déc. 1927. *Pathologica*).

CHAPITRE PREMIER

Les diverses variétés de tumeurs développées chez les ouvriers manipulant le goudron (maladie du brai) ou ses dérivés, les cancers des ramoneurs, de l'arsenic, de la paraffine, celui des radiologues présentent souvent des localisations simultanées ou successives du même type épidermoïde.

En dehors même de ces cancers d'étiologie spéciale des épithéliomes cutanés du type spino et surtout basocellulaire peuvent affecter des localisations multiples, par exemple dans la maladie de Bowen.

Signalons la remarquable observation de Pautrier et Archambault (*Bulletin de l'Association française pour l'Etude du Cancer*, 1928) relative à une malade présentant depuis 23 ans, près de deux cents foyers d'épithéliomas appartenant à cinq types histologiques différents.

Mentionnons encore les épithéliomas multiques du xeroderma-pigmentosum en transformation maligne; elles sont ordinairement localisées à la région de la face.

Signalons les épithéliomas greffés sur lupus, sur le psoriasis, sur la séborrhée sénile et enfin les épithéliomas calcifiés de la peau qui sont parfois multiples.

Il suffit de rappeler les nœvivasculaires et surtout pig-

mentaires (ces derniers particulièrementaptes à la dégénérescence maligne.

Il existe également en dehors des nœvipigmentaires, des cas rares mais fort curieux de tumeurs bénignes ou malignes offrant la structure d'un épithélioma d'apparence mixte baso-cellulaire et mélanique et apparues chez des adultes au niveau de téguments sains sans malformations. Aberasturi (1) (de Montevideo) vient d'en publier un cas d'un intérêt extraordinaire dans lequel le nombre des tumeurs cutanées était considérable.

Mentionnons également :

L'hidradénome-véruqueux fistulo-végétant, tumeur dysembryo-plasique constituée d'ébauches sudoripares malformées et qui subit parfois la dégénérescence maligne. Elle vient d'être l'objet de l'étude critique détaillée de Plantevin (faite au Laboratoire du Professeur Peyron) (thèse Paris, 1927) ;

Les localisations multiples de certains cas de maladie de Brookes (épithéliome adénoïde cystique) ;

Les diverses variétés de sarcomatoses cutanées, en particulier le type hémorragique de Kaposi, montrent également le même polycentrisme initial.

Les autres appareils sans être aussi favorables que la peau montrent des faits de même ordre. Exemple dans l'appareil digestif. Tumeurs argentaffines multiples du type polypoïde dans l'intestin grêle. Certains épithéliomes du côlon à deux foyers distincts : Au niveau du foie, foyers distincts de l'adéno-cancer greffés sur cirrhose.

1. *Boletin del Instituto de Medicine experimentale*, 1927.

Au niveau des organes lymphoïdes. Les localisations multiples des lympho-sarcomes sont bien connues. Les divers types néo plasiques qui s'y rattachent peuvent d'ailleurs être considérés comme une lésion du tissu ou d'appareil plutôt que d'organe.

Même multiplicité pour les myélomes et pour certains ostéochondromes, pour les ostéomes et les exostoses cartilagineuses ; pour le système nerveux. La neuro-fibromatose constitue un objet remarquable de démonstration.

C'est ici enfin qu'il faut mentionner malgré qu'il s'agisse de faits spéciaux le développement simultané en des points divers d'embryomes à tissus multiples ; Le premier cas de cet ordre vient d'être publié par Zansch (*Virch. Arch.*, 234) chez un homme de 21 ans (localisations distinctes dans la région rétro-péritonéale et dans le testicule).

Rappelons que la multiplicité des embryomes est déjà un fait établi depuis longtemps au niveau de l'ovaire.

(Voir l'étude récente de Lelièvre, Peyron et Corsy : *La parthénogénèse dans l'ovaire des mammifères et le problème de l'origine des embryomes. B. de l'Ass. fr. p. étude du Cancer,* t. XVI, nº 8, nov. 1927).

CHAPITRE II

SECTION I

Tumeurs symétriques dans un même organe

A. — Glande mammaire.

La bilatéralité varie de deux à neuf pour cent suivant les statistiques. Ces différences s'expliquent par le fait que certains cas représentent en réalité une métastase. La fréquence est beaucoup plus considérable chez certains animaux comme la souris (de douze à dix sept pour cent).

B. — Ovaires.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs papillifères, issues du revêtement ovarien ou encore de sarcomes.

A souligner que nous n'avons rencontré jusqu'ici aucun cas certain de coexistence de tumeurs épithéliales de types différents dans chaque ovaire.

C. — Pour les trompes.

Un cas d'épithélioma bilatéral auquel Leroux a assigné une origine dysembryoplasique (Association Française pour l'Etude du Cancer, 1922).

D. — Testicules

Bilatéralité assez souvent notée dans le séminome du testicule ectopique, en particulier chez le cheval.

E. — Surrénales

Citons le cas de Wooley (1903). Dans les autres cas la bilatéralité primitive n'est pas aussi nette.

F. — Appareil respiratoire

Cas de Kornitzer (1919). Tumeur bilatérale de la plèvre : un endothéliome de la plèvre droite et fibromyome de la plèvre gauche chez un homme de 40 ans (*Berliner Klin. Woch.*, 1919).

SECTION II

Tumeurs distinctes dans un même organe.

Nous plaçons dans ce groupe, d'une part, les observations relatives au cas spécial de l'utérus comprenant en effet 2 segments auxquels correspondent des néoplasies distinctes. D'autre part, le groupe général des épithéliosarcomes résultant de la juxtaposition en un même point de 2 néo-formations distinctes.

A. — Coexistence de l'épithéliome du corps et du col.

Opitz. — *Zentr. f. Gynaek*, 1899, p. 116.
Carcinome alvéolaire du col.
Epithelioma du corps.

Rugeveit. — *Zeitsh. f. Geb. Gynaek.*, B 12, S. 22.
Carcinome du col nettement séparé d'un cancer du fond du corps utérin.

Rugeveit. — *Zeitch. f. Geb. Gynaek.*, B. 27.
Carcinome étendu de la partie antérieure du col.
Dégénérescence maligne de la muqueuse du corps utérin, indépendante du carcinome.

Scanta Piernig. — *Praga Méd. Woschr.*, 1887, n° 28.
Cancer primaire du corps utérin.
Cancer du col.

Stratz. — *Zentr. f. Gynäck.*, 1888, n° 50.
Cancroïde de l'isthme.
Carcinome du corps.

G. Wastat. — *Selten Kombinationnen von Carcinomen Z. von Krebsforschung*, vol. II, p. 527).
Femme 48 ans.
Epithélioma du col utérin.
Adénocarcinome papillaire du corps.

Il en existe certainement d'autres cas épars, mais nous n'avons pas trouvé de mémoires d'ensemble qui soient consacrés à cette question.

Tumeurs conjonctives bénignes et épithéliomas. — La coexistence a été signalée en des points divers :

a) Dans la glande mammaire. En réalité, il s'agit souvent des tumeurs primitivement mixtes à transformation secondaire. Le fibrome pur y est très rare ;

b) Dans l'utérus. L'association du myome surtout bénin et de l'épithélioma est au contraire relativement fréquente et d'un intérêt clinique incontestable. Elle a fait l'objet de statistiques diverses, voici une des plus récentes, empruntées à Klaus.

K. Klaus. — *Casopis lek.*, 1925. — 64 p. — myome de l'utérus associé au carcinome.

Sur 2.216 cas avec hystérectomie faites pour carcinomes et myomes dans ces dernières 25 années à Prague (859 (38,8 %) du carcinome du col ; 234 (10,6 %) carcinome du col ; 21 (0,9 %) du myome associé à un cancer du col et 11 (0,4 %) du myome du corps et 1.091 (49,3 %) du myome seul.

Le nombre total de myomes compliqués de cancers sont les suivants : myomes avec cancer col: 1,8 % ; myomes avec cancer du col : 0,9 %.

Autre cas de tumeurs distinctes juxtaposées dans un même organe.

En dehors des tumeurs mixtes et des divers épithéliosarcomes proprement dits on peut observer — et ces faits rentrent en somme dans notre cadre — des tumeurs distinctes en un même point, par exemple deux épithéliomas séparés par une zône de tissu sain au niveau des cordes vocales (1) ou encore un épithélioma cutané greffé secondairement sur un angiome congénital. Ce dernier cas s'explique facilement par la théorie de l'irritation chronique. Voici maintenant un fait exceptionnel, mais d'un haut intérêt. Coexistence d'un embryome et d'une tumeur d'origine locale au niveau du testicule : Observation de Ménétrier, Hartmann et Peyron. — *Bull. de l'Association pour l'étude du cancer* :

1. Sikl, ein *Dioppel Krebs des Kalskopp* (*Zeits. f. Krebsforsch.*, 1927, 25, p. 473), *Tumeurs des cordes vocales* : 2 types de tumeurs : un adénocarcinome et un cancroïde.

L'embryome réduit aux formations chorio-placentaires était au contact d'un petit séminome d'allure typique qui lui état vraisemblablement secondaire.

Le mémoire des auteurs auquel nous renvoyons montre que les cas de cet ordre ont été jusqu'ici méconnus. Cette observation, destinée à servir de type étalon, autorise à penser que dans l'ovaire nous retrouverons peut-être des faits de cet ordre. Jusqu'ici, on ne connaît pas de cas certain de néoplasmes des tissus ovariens ayant pris naissance consécutivement au développement d'un embryome.

B. — Les épithéliosarcomes.

Leur étude est en réalité distincte de l'objet même de notre travail. C'est pourquoi nous nous bornons à en préciser les principaux caractères, sans analyser les observations cliniques ni discuter les faits expérimentaux. Ce terme général et imprécis veut désigner simplement la coexistence dans une tumeur d'éléments néoplasiques appartenant aux deux types : épithélial et conjonctif, ce dernier étant des plus variables suivant les cas ; c'est une notion différente de celle des tumeurs mixtes ; dans ces dernières, en effet (adénomyomes par exemple) on reconnaît l'existence de 2 tissus primitivement distincts ; or ce dernier processus est loin d'être la règle dans les épithéliosarcomes ; la présence plutôt accidentelle du contingent sarcomateux n'y est pas toujours due à l'évolution néoplasique primitive ou tardive du stroma et certains cas paraissent résulter d'une évolution conjonctive des épithéliums.

Ces épithéliosarcomes avaient été signalés depuis long-

temps en pathologie humaine au niveau du corps thyroïde, de l'œsophage, de l'utérus de la mamelle, de la prostate. D'autres localisations exceptionnelles ont été notées. L'étude de ce groupe a pris une grande importance depuis qu'elle est entrée dans une phase expérimentale avec Ehrlich et Apolant. Ces auteurs greffant un épithéliome mammaire de souris à la 10e génération observèrent une modification histologique des greffes liée à l'apparition de petits nodules sarcomateux ; *ces derniers d'abord localisés puis en extension progressive dans les passages suivants finissaient par éliminer complètement l'épithélioma*. Ces faits furent confirmés par de nombreux observateurs et il fut même établi que ces greffes mixtes pouvaient entraîner chez un même animal des métastases distinctes de chaque type. L'interprétation initiale, la plus pausible semblait-il fut celle d'une transformation sarcomateuse graduelle du stroma déterminée par un stimulant chimique ou biologique issu des épithéliomes ou simplement par les passages successifs. Depuis lors la question a évolué sous l'influence de 2 séries de faits.

1° Notion de l'évolution métaplasique des épithéliums en mésenchymes divers non seulement dans les tumeurs de complexus embryonnaires mais dans celles des épithéliums adultes de type cutanéo-muqueux ou même glandulaire (mamelle, glandes salivaires, etc.).

Développée initialement en France par Retterer qui malheureusement la généralisa à l'excès puis par le pathologiste hongrois Krompecher, cette notion trouva la première démonstration rigoureuse dans la série des études récentes rapportées en France par Alezais et Peyron (1918),

Massonet Peyron (1913), Ménétrier et Peyron (1921), à *propos des chordomes, des tumeurs des glandes salivaires et mammaires, du blastème métanéphrique, etc.*

2° Reproduction expérimentale par le goudron, de souches néoplasiques à structure épithélio-sarcomateuse et qui sont actuellement aussi nombreuses que celles obtenus autrefois avec les greffes mammaires de la souris.

La première a été obtenue par Fibiger et considérée par lui comme une transformation de l'épithélioma en sarcome, 3 autres cas ont été étudiés par Roussy et ses collaborateurs qui ont préféré y voir de simples épithéliomas fuso-cellulaires. Récemment Maisin et Appelmann (1926) ont apporté une étude, certainement la plus importante, basée sur 18 cas d'épithéliosarcomes du goudron. Suivant l'importance, l'origine et les reports des 2 types d'éléments néoplasiques, ces auteurs reconnaissent 5 groupes pour la distinction desquels on se rapportera à leur mémoire. Ils se rallient nettement à la théorie métaplasique de Masson et Peyron en soulignant contre l'hypothèse d'une évolution sarcomateuse du stroma l'importance des formes de transition et surtout l'extrême difficulté de provoquer les tumeurs du tissu conjonctif au moyen du goudron. Ils aboutissent aux conclusions suivantes dont l'importance n'échappera à personne : « *Cette étude des tumeurs de souris nous force à être circonspect quand nous posons le diagnostic de sarcomes ; nous pensons que beaucoup d'épithéliomes de la peau sont des épithéliomas métaplasiques.* »

Tel est l'état actuel de la question.

Il était utile de la préciser pour les déductions de notre

chapitre synthétique, mais nous laissons de côté les divers groupes ou cas particuliers en soulignant simplement que le corps thyroïde est un objet particulièrement intéressant pour cette étude en raison de ses 2 lobes qui offrent dans certains cas des lésions de types dissemblables.

SECTION III

Coexistence de tumeurs multiples dans un même appareil.

A. — Appareil digestif.

a) *Types histologiques voisins ou identiques.*

Besche. — *Multiple Cancer Nork Mag. f. Laegevideusk*, 1908, 5 R., V, 533.
Carcinome du jéjunum.
Carcinome du côlon.

Borchhardt. — Cas décrit par Kurkiewiez. *Wien. Klin. Wochnsch.*, 1913, XXVI, 1204.
Carcinome de l'estomac.
Carcinome du côlon descendant.

Buchu. — *Beiträge zur Lehre von Carcinom* (*Beitr. z. Path. Anat. u. z. All. Path.*, 1893, XIV, 71).
Carcinome estomac.
Carcinome du côlon descendant.

Bunting. — *Multiple primary Carcinome* (*J. Hopkins Hospital Bulletins*, 1904, XV, 392).
Homme, 59 ans.
Tumeur de l'iléon-cæcum-côlon sigmoïde.
Adénocarcinome à cellules cylindriques.

Feilchenfeld. — *Inaugural Dissertation Berlin*, 1904.
Carcinome estomac et rectum.
Carcinome estomac et duodénum.

Lannois et Courmont. — *Coexistence de cancer du cardia et de cancer du duodénum* (*Mémoires et compte rendu Soc. des Sc. méd. de Lyon*), 1894, XXXIII, p. 197).

Rieder. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 1925, 135, p. 719.
Carcinome de l'angle supérieur du côlon. 11 ans plus tard carcinome du pylore.
Carcinome rectum, 20 plus tard carcinome primaire de l'estomac.

Richon Jeanneney. — *Bull. de la Soc. de méd. et Chirurg. Bordeaux*, 1927.
Cancer de la lèvre et l'œsophage.

b) *Types histologiques différents.*

Abesser. — *Archiv. f. Klin. Chirurgic.*, 1904, p. 610.
Homme, 54 ans.
Sarcome de l'épiglotte (ablation).
Un an et demi plus tard : cancer de langue, généralisation, mort.

Abesser. — *Dissertat. Berlin*, 1886.
Homme, 69 ans.
Concroïde de la langue.
Carcinome à cell. cylindrique du jéjunum.

Eichbaum. — *Inaugural Dissertation Greifswald*, 1904.
Carcinome de l'œsophage et de l'estomac.

Fragenheim. — *Multiples Primartumoren* (*Arch. f. Path. Anat.*, 1906, CLXXXIV, 201).

Homme de 60 ans.

Epithélioma pavimenteux du voile du palais ; opéré ; récidivé.

A l'autopsie épithélioma colloïde, tumeur de la région iléo. cæcale.

Gotting. — *Zur Multiplicitat primarer Carcinome* (*Ztschr-f. Krebsforsch.*, 1909, VII, 675).

Epithélioma pavimenteux du larynx avec métastases ganglionnaires.

Adénocarcinome du rectum, carcinome médullaire de l'estomac.

Hanseman. — *Das gleichzeitige Vorkommen Verschiedenartiger Geschwulste bei Derselben Person* (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1904, I, 183).

Carcinome de l'œsophage et de l'estomac.

Carcinome de la langue, et de l'œsophage.

E. Leuda. — *Cancers primitifs multiples de l'appareil digestif* (*Wien. med. Woch.*, 1925, p. 810, 1890).

Homme de 54 ans.

Cancroïde de l'amygdale.

Adéno-carcinome du rectum.

Cancroïde de l'œsophage au début n'ayant pas encore atteint la musculeuse.

Rosenbach. — *Kasuistischer Beitrag zur Multiplicaten primaren Karzinome* (*Arch. f. Path. Anat.*, 1905, CLXXIX, 567).

Epithélioma pavimenteux de l'œsophage.

Adéno-carcinome du pylore.

Schiller. — *Berlin. Klin. Wosch.*, 1898, p. 906.

Homme, 62 ans.

Sarcome de l'épiglotte, épithélioma de la langue.

Thierfelder. — Décrit par Walter, *Inaugural Dissertation Berlin*, 1896.

Carcinome à cellules squameuses de l'œsophage.

Sarcome spino-cell. de l'estomac.

Walter. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 1895.
Homme de 30 ans :
Sarcome de l'estomac.
Cancer de l'œsophage.
Femme, 38 ans :
Cancer du pancréas.
Sarcome du foie.

B. — Coexistence de tumeurs dans le tube digestif d'une part et ses annexes de l'autre.

Dijkstra. — *Medz. Tijds. v. Genaek.*, 1926, p. 27). *Cas de tumeurs malignes maltiples.*
Femme de 82 ans.
Sarcome rectal de type fuso-cellulaire.
Epithélioma de la vésicule biliaire.
Développement clinique simultané.
Pas d'intervention. Autopsie. Périt. histologique.

Feilschenfeld. — *Inauginal Dissertation Bull.*,1904,décrit par Theilhaber et Edelberg.
Carcinome de l'estomac et vésicule biliaire.

Gilbert. — *Arch. générale de Méd.*, 1885.
Homme.
Cancers primitifs du rectum et du foie découverte d'autopsie.

Lannois-Courmont. — *Rev. de Méd. et de Ch.*, 1894.
Homme, 77 ans.
Cancer œsophage (E. pavimenteux).
Cancer ampoule de Vater (E. cylindrique).

Moritz A. Ruben — *Surgery Gynecology*, 1922, p. 34.
Femme, 67 ans.
Diagnostic : tumeur kystique du mésocolon.
Epithélioma primitif distinct de la vésicule biliaire et du pylore.

Scheel. — Aarberetning, I, 1904, fra *Kommunchorpitem Sektionstue* (Bibliot. f. Laeger, 1905, 8 r., VI, 390).
Epithélioma de l'estomac et du foie.

Scott Warthin. — *Multiple primary carcinoma* (*Journal American Medical Association*, 6 mai 1899).
Homme, 54 ans.
Adénome de l'intestin et de l'estomac.
Papillome de la vésicule biliaire.

C. — Appareil génital proprement dit.

Premier groupe. — *Utérus et ovaire.*

Derchia. — *Beitrag san Studien des primaren Uterus kreso* (*Zeitsche. f. Geburtsch u. Gynack*, 1899, XXXVIII, p. 417).
Adenocarcinome de la grande lèvre.
Cancer du col de l'utérus.

Hofbauer. — *Ueber primaren Tubencarcinum* (*Arch. f. Gynaek.*, 1898, LV, 316).
Epithélioma papillomateux de la trompe de Fallope.
Epithélioma pavimenteux du col.

Michelsohn (Julius). — *Zur Multiplicitat der primaren Carcinome* (*Inaugural Dissertation*, Berlin, 1889).
Epithélioma du sein, de l'utérus.
Cystadénome de l'ovaire.

Walter (M.). — *Ueber Das Multiple Aufterten primerem bosartiger Neoplasmen* (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1896, LIII, I).
Epithélioma du sein, de l'utérus.
Cystadénome de l'ovaire.

Wehmer (F). — *Ueber glüchzeitiges Vorkommen bosartiger Geschwülste des Uterus und des ovarium* (*Inaugural dissertation Würzburg*, 1894).
Epithélioma du corps de l'utérus.

Adenocarcinome de l'ovaire.

Taylor (M. L.). — *A series of Double Malignant Tumors* (*J. Path. and Bactériol.*, 1909, t. XIV, 205).

Femme, 48 ans.

Adénocarcinome du corps de l'utérus et prolifération carcinomateuse des deux ovaires.

Vérification histologique.

G. Wastat. — *Seltene Kombinationem von Carcinomen* (*Z. für Krebsforshung*, vol. 2, p. 527).

Femme, 35 ans.

Cancer de l'utérus, cancer de l'ovaire, indépendants l'un de l'autre.

Vérification histologique.

Deuxième groupe. — *Sein et utérus.*

Cecil B. Beadles. — *Transactions Pathologic Society*, 1897, v. XLVIII, p. 245.

Femme de 50 ans.

Cancer du col utérin.

Trois ans après cancer du sein droit à évolution rapide.

Cecil B. Beadles. — *Transactions Pathologic. Society*, 1897, v. XLVIII, p. 245.

Femme de 46 ans.

Cancer du sein.

Dix semaines après métrorragies liées à un épithélioma du col.

Vérification histologique.

Cecil B. Beadles. — *Transaction Pathologic Society*, 1897, v. XLVIII, p. 245.

Femme de 46 ans, cachectique, chez laquelle on notait un cancer du sein et un épithélioma du col utérin ; le cancer utérin ayant précédé le cancer du sein.

Bockel. — *Prog. de Chirurgie*, 1888.
Cancer du sein.
Epithélioma utérin.

Mandry. — *Ueber Symmetrische Primare Carcinum* (*Beitr. z. Klin. Chir.*, 1891, 2, VIII, 586.
Corcinome du sein.
Carcinome des ovaires.
Aubertin. — Thèse de Lyon, 1924.
Femme, 46 ans.
Mastite carcinomateuse.
Cancer du col.

Nehkorn. — *Multiplicitat primarer Maligner Tumoren* (*Munchen. med. Wochenschr.*, 1901, XLVIII, 581).
Carcinome du sein.
Carcinome de l'utérus.

Richter (J.). — *Zur Kasuistik der Multiplem Primarer carcinome* (*Wien. Klin. Wochenchr.*, 1905, t. XVII, 865).
Carcinome du sein.
Carcinome de l'utérus.

Nous devons mentionner ici une importante étude de Magnani que nous n'avons malheureusement pas pu consulter dans le texte original, son analyse seule (Fichera, *Index Analyticus Cancérologie*, mars 1928) nous étant parvenue. Elle s'appuie sur 16 cas de tumeurs utérines et mammaires de types divers que l'auteur envisage spécialement du point de vue de la corrélation utéro-mammaire.

Ces observations sont divisées en trois groupes :

Le développement des tumeurs a été simultané (premier groupe, 5 cas). Il a débuté par l'utérus (Deuxième groupe 3 cas). Il a débuté par le sein (Troisième groupe, 8 cas).

L'auteur estime que l'hypertrophie gravidique ou extra-

gravidique de la glande mammaire peut constituer une sorte d'état intermédiaire entre la physiologie normale et l'état pathologique conduisant à une tumeur.

Il considère, avec Cimoroni que les tumeurs du sein apparaissent souvent à une phase de déséquilibre (?) de la vie génitale. (*Attivita blastomatose utéro-mammarie Rivista italiano di Ginecologia*, 1925-1926, n° 4, p. 365).

Troisième groupe. — *Sein et ovaire.*

Keller. — *Soc. Obst. et Gyn. de Strasbourg*, 13 nov. 1928 ; *Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, janv. 1927, n° 91, p. 83.

Femme, 50 ans.

Adénocarcinome typique de la muqueuse du corps utérin strictement limité à la cavité corporéale.

Cysto-épithélioma germinatif de l'ovaire gauche.

Klebs. — *Handbuch der path. Anatomie*, Bd. I, p. 190.

Carcinome du sein gauche.

Carcinome de l'ovaire gauche.

Scheel. — *Hosp. Tid.*, 4 r., 1896, VII, 855 ; décrit par Wells.

Carcinome du sein.

Sarcome fusocellulaire de l'ovaire.

Vander Veer. — *Report of a series of Cases of Malignant growth.* (Surg. Gyn. Obst., 1906, III, 242).

Femme, 50 ans.

Tumeur du sein gauche ; intervention ; guérison.

Quatre ans après : Kyste de l'ovaire ; intervention. Diagnostic histologique. Kyste de l'ovaire avec dégénérescence papillomateuse et carcinomateuse.

Un an après, kyste de l'ovaire du côté opposé, sans dégénérescence.

A noter que les deux autres sœurs de la malade étaient atteintes d'un cancer du sein.

D. — Système nerveux.

Behrendsen. — *Ein Fall von Gleichzeitigen Auftreten zweier verschiedmartigen Huntumoren* (*Deutsche med. Woschenschr.*, 1889, XXV, 710),

Cholestéatome du pont de Varole, gliome de l'hémisphère cérébral.

Stromeyer (Fritz). — *Ueber ein mit. Sarkom kombininisch. Cholesteatome der Gehirns* (*Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, 1910, XLVII, 392).

Cholestéatome et sarcome du lobe temporal.

Ici devraient prendre place les cas aujourd'hui assez nombreux de tumeurs du nerf acoustique (uni ou bilatérales) coexistant avec une neuro-fibromatose cutanée, un psammome des méninges, etc... On les trouvera décrits dans les mémoires ou monographies consacrés aux tumeurs acoustiques, en particulier dans le livre de Cushing (traduction française chez Doin). Les faits de cet ordre établissent les homologies entre les néoformations de la névroglie périphérique et celles des méningoblastes pie-mériens. Il en est de même pour les cas de coexistence de neurofibromatose cutanée ou viscérale avec des nodules intra-cérébraux d'apparence gliomateuse. Ici on trouve une prolifération simultanée des deux névroglies centrale et périphérique.

SECTION IV

Tumeurs multiples dans les appareils différents.

A. — Tumeurs exclusivement bénignes.

Les exemples en sont trop nombreux pour être reproduits. Bornons-nous à en citer deux.

Lewis Paul. — *Tumeurs multiples* (*Med. and Surg. Reports of Boston City Hospital*).
Femme, 70 ans.
Angiome caverneux du foie et des reins.
Adénome du foie, des capsules surrénales.
Polypes adénomateux de l'utérus.
Leiomyome interstitiel de l'utérus, des ligaments larges.
Fibrome des ovaires.
Nœvi pigmentaires.

Dartigues. — *Soc. de chirurgie de Paris*, 17 juin 1921.
Femme, 45 ans.
Opérée trois fois à trois époques éloignées (23, 37 et 45 ans) successivement pour :
Tumeurs mixte de la parotide.
Tumeur para-rénale.
Fibrome pur et lipome lombaire.

B. — Coincidence de tumeurs bénignes et d'un épithélioma

Boattini. — *Di un raro tumore primitivo die surreni* (Arch. Ital. di Chir., 1927, p. 233).
Femme, 52 ans.
Cancer de l'estomac.
Tumeur surrénale bénigne, offrant des analogies de structure avec psammome des méninges.

Borst (M.). — *Die Lehre von den Geschwulsten*. Wiesbaden, 1902, Bd. I, p. 58.

Carcinome de la thyroïde.
Fibrome du rein et de l'utérus.
Papillome de la peau.

Chambers. — *Multiple néoplasm* (*Ann. j. Obst.*, 1913, LXVIII, 557).
Femme, 42 ans.
Tumeur du sein gauche. Extirpation.
Deux ans et demi après, intervention pour fibrome de l'utérus.
Un an et demi après, tumeur du sein droit. Ablation puis sarcomatose généralisée de la peau.

Hansemann. — *Ueber das gleichzeitige Vorkommen mehrern primarer Geswulste bei einer individum* (*Deutsche Med. Wochenschr.*, 1904, XXX, 119).

I. — Rapport du cas de Behrendsen :
Gliome du cerveau apparu après une chute.
A l'autopsie : on trouve également un cholestéatome de la base du cerveau de date ancienne.

II. — Cas personnel :
Molluscums nombreux de la peau.
Myome malin de l'intestin.

III. — Homme, 53 ans.
Cancer de l'estomac.
Fibrome des cordes vocales.
Psammome de la dure-mère.

Landau. — *Krebs Sarkom an gluchen Menschen* (*Munchen med. Wochenschr.*, 1905, LII, p. 650).
Ostéome de la mâchoire.
Adénocarcinome de l'intestin et du rectum.
Fibrosarcome du sein.

Nothdurft. — *Ein von mehrfaehen Tumor bilding* (*Prag. med. Wochenschr.*, 1911, XXXVI, p. 610).
Carcinome des deux reins ;
Hémangiome du sein.

Karl Northdurft. — *Prager Med. Wochenschrift.*, 1911, p. 610.

Homme, 69 ans.

Cancer pavimenteux du rein gauche.

Adénocarcinome du rein droit.

Hémangiome du thorax.

Scheven. — Cas décrit par Walter (*Inaugural dissertation*, Berlin, 1896).

Carcinome de l'estomac.

Tumeur mixte du rein,

Psammome du corps strié gauche.

Ugdalena. — *Zwei von einander unabhaugige maligne Blastome in demselben Korper* (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1910, VIII, p. 319).

Homme, 50 ans.

Adénome de l'hypophyse.

Carcinome du rectum avec métastases hépatiques.

Tumeur de l'hypophyse, découverte d'autopsie.

Van Lewen. — *Multiple Epithelioma du Haut mit Mischgeschwulst der Parot* (*Arch. f. Path. Anat.*, 1912, CCVII, p. 330).

Epithélioma baso-cellulaire de la peau.

Tumeur mixte de la parotide.

Venulet. — *Russky Wratsch*, 1913, nº 21.

3 cas :

1º Adénocarcinome de la thyroïde et cancroïde de l'utérus ;

2º Adénocarcinome de l'estomac et cancroïde de l'utérus ;

3º Adénocarninome de l'estomac et cancroïde de la plèvre.

Wooley. — *Boston med. and. surg. Journal*, 1903, CXLVIII, p. 1.

Gliosarcome du cerveau.

Endothéliome pleural.

Endothéliome de la capsule de Glisson.

C. — Coincidence d'épithélioma et sarcome

Albertin. — *Lyon Medical*, 1924, t. II.
Femme, 49 ans.
Opérée d'un cancer du sein 6 ans auparavant.
Seize ans après : crises douloureuses hépatiques. Tumeur ovoïde de l'hypochondre gauche.
Diagnostic histologique : sarcome du foie.

Beck (Karl). — *Ueber Multiplicitat primarer maligner Tumoren : zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage* (*Arch. f. path. Anat.*, 1909, CXCVI, p. 335).
Femme, 59 ans.
Carcinome de la vésicule biliaire.
Sarcome spinocellullaire de la thyroïde résultant de la transformation d'un ancien cancer.
Fibromyome de l'utérus.

Beadles. — *Cases of two primary malignant Tumors* (*T. R. Path. Soc. London*, 1897, XLVII, p. 236).
Femme, 55 ans.
Cancer du sein. Epithéliome.
Sarcome de la peau. Petite tumeur de la région iliaque.

Frangenheim. — *Multiple Primartumoren* (*Arch. f. path. Anat.*, 1906, CLXXXIV, p. 201).
Femme, 70 ans.
Tumeur de l'ovaire.
Endothéliomes de la dure-mère.
Nombreuses métastases dans différents organes ; les tumeurs de l'ovaire sont probablement apparues en même temps.

Franque. — *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gyn.*, 1899.
Femme, de 48 ans.
Cancer du col de l'utérus.
Sarcome primaire du tissu interstitiel.
Métastases sarcomateuses à la surface de l'ovaire.

Coenen. — *Ueber Mutationsgeschwulste und Stellung im Onkologischen System* (*Beitr. z. Klin. Chir.*, 1910, LXVIII, p. 605).

Sarcome d'une aponévrose.
Myome de l'œsophage.
Tumeur de l'hypophyse.

Grawitz. — *Deutsche Med. Woch enschrift*, 1904, p. 1719.

Femme, 67 ans.
Myome de l'utérus.
Sarcome du ligament large avec métastases dans le foie.
Carcinome de l'intestin grêle avec métastases dans les ovaires.

Vander Veer. — *Report of a series of cases of malignant Growths* (*Surg. Gyn. Obst.*, 1906, III, 242).

Carcinome du sein.
Sarcome de la dure-mère.

Rieder. — *Bosartige Geschwulste* (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1925, CXXXV, p. 715).

Sarcome du bras droit.
Vingt ans plus tard carcinome de l'ovaire gauche.

Auerbach. — *Ueber Multiplizitat primarer maligner Tumoren* (*Inaugural dissertation Heildberg*, 1911).

Carcinome de la vésicule biliaire.
Sarcome fusocellulaire de la jambe.

Blackburn. *Path. Suppl.* 39 (*Annual report Gov. hosp. for Insane. U. S. A.*, 1894).

Sarcome de la dure-mère.
Carcinome de l'estomac.
Sarcome à cellules rondes du testicule.

Grawitz. — *Ueber maltople Primartumoren* (*Deutsche Med. Wochenschr.*, 1904, XXX, 1794).

Carcinome de l'intestin grêle.
Sarcome du ligament large.
Myome de l'utérus.

Landau. — *Munchen Klin. Wochenschrift*, 1905, p. 605, p. 650.

Homme, 38 ans.

Cancer du rectum.

Sarcome du sein.

Logan (Taylor). — *Journal of pathology and bacteriology*, 1910, XIV, p. 205.

Femme, 42 ans.

Troubles oculaires avec exophtalmie (depuis 7 ans). Extirpation, diagnostic histologique : sarcome mélanique.

Mort 2 ans après.

Carcinome du foie découvert à l'autopsie.

Scheven. — Décrit par Walter.

Homme, 44 ans.

Sarcome du corps strié gauche et partie externe du ventricule droit. Les deux reins surtout le gauche sont largement envahis par une tumeur mixte formée de tissu graisseux et de portion sarcomateuse.

Cancer à cellules cylindriques de la taille d'une noisette dans la paroi de l'estomac. Pas de métastases.

Scmincke. — *Zur casuistik primarer Multiplicitat maligner Tumoren* (*Wirchov Archiv.*, 1908, 183, p. 160).

Femme, 60 ans.

Sarcome de l'utérus. Métastase dans le poumon gauche.

Cancer de la vésicule biliaire. Métastases dans le foie et le système lymphatique.

Herxheimer and Reinke. — *Pathologie des Krebs* (*Ergebn. d. Allg. Path. u. Path. Anat.*, 1912, XVI, II, 280).

Carcinome de l'estomac.

Sarcome du cerveau.

Myome de l'utérus.

Polype de l'estomac.

Markus. — *Gleichzeitige Entwickelung eines Melanosarcoma ovaru unds carcinoma hepatis in der Schwangerschaft* (*Arch. f. Gyn.*, 1910, XCII, p. 659).

Carcinome du foie et de la vésicule biliaire.

Sarcome mélanique des ovaires.

Nehrkorn. — *Multiplicitat primaren maligner Tumoren* (*Munchen med. Wchnschr.*, 1901, XLVIII, p. 581).
Carcinome de l'utérus.
Sarcome mélanique du rectum.

Phillipson. — Décrit par Wells : *Multiple primary Malignant Tumors* (*J. Path. and Bacteriol.*, 1901, VII, p. 357).
Carcinome de la vésicule biliaire.
Sarcome de la peau.

Walter. — *Inaugural dissertation*, Berlin, 1896.
Carcinome du pancréas.
Sarcome du foie.

Wehmer. — *Ueber gleishzeitiges Vorkommen bosartiger geschwulste dei Uterus und des ovarium* (*Inaugural dissertation*, Wurzburg, I, 894, 1894).
Carcinome de l'utérus.
Adénocarcinome de l'ovaire.
Sarcome de la cavité péritonéale.

D. — Coexistence de plusieurs épithéliomas.

Bard. — *Arch. générales de Méd.*, 1892.
Femme, 57 ans.
Epithélioma corné du col de l'utérus.
Epithélioma cylindrique tête pancréas.
Examen histologique.

Beck. — *Prager. Wochenschr.*, 1883.
Femme, 45 ans.
Cancer du col.
Cancer de l'S iliaque.

Cecil F. Beadles. — *Transaction of the Royal Society*, 1897, v. XLVIII, p. 241.
Homme, 62 ans.
Epithélioma du pharynx.
Adénome malin du rein gauche.

Cecil F. Beadles. — *Transaction of the Royal Society*, 1897, v. XLVIII, p. 241.

Homme, 73 ans.
Epithélioma de la verge.
Endothéliome volumineux de la dure-mère.

Beadles. — *Cases of two primary malignant, neoplasm in the same individual* (*Tr. Path. Soc. Lon.*, 1897, XLVII, 236).
Epithéliome du pharynx.
Adénome malin du rein.

Beurmann. — *Un cas de tumeurs primitives multiples chez le même sujet* (*Bull. de l'Association Française pour l'étude du cancer*, 1911, IV, p. 116).
Homme, 75 ans. Opéré 5 ans auparavant pour néoplasme de la mâchoire inférieure, épithélioma pivamenteux. Récidive angle interne de l'œil droit. Mort à l'autopsie, tumeur pylorique.

Cordes. — *Ein casuistisch Beitrag zur Multiplizita der primaren carcinome* (*Arch. f. pathol. Anat.*, 1896. CXLV, 422).
Epithélioma du pied.
Adénocarcinome de l'estomac.

Dansac. — *Bull. société Anat.*, 1893.
Cancer primitif du thymus.
Cancer du foie avec noyaux dans le poumon,

Deetz — *Vier weitere Falle von Plattenepithel Krebs der Gallemsllon* (*Arch. f. Path. Anat.*, 1910, CLXIV, 381).
Epithélioma cylindrique de la vésicule biliaire.
Epithéliomas du rectum.
Kyste dermoïde de l'ovaire.
L'auteur discute le cas et conclut que l'épithélioma du rectum est une métastase.

Foster. — *Five instances of the simultaneous occurence of hypernephrome and Carcinoma* (*New-York M. J.*, 1909).
Homme, 49 ans.
Hypernéphrome du rein.
Carcinome de l'estomac.

J. Gigl. — *Ein Fall von zeitlich,verschiedenen Auftretem von carcinom* (*Med. Klin.*, 1927, 33, p. 432).

Femme,57 ans.

Hystérectomie 22 ans plus tôt pour carcinome du col.

Sept ans plus tard, épithélioma baso-cellulaire de la joue gauche : excisé.

Autopsie : carcinome alvéolaire du poumon gauche, métastases diaphrgamatique carcinome du col.

Griffin et Dartigues. — *Bull. de la Soc. anato. de Paris*, 1898, LXXIII, p. 570.

Homme, 50 ans.

Opéré pour cancer du rein gauche; 3 ans après tuméfaction du pouce de la main gauche, diagnostic de néoplasme osseux. Cachexie et mort,

Tumeur de l'œsophage découverte à l'autopsie,

Delannoy. — *Cancer primitif du col de l'utérus et de la glande thyroïde* (*Echo médical du Nord*, 26 mars 1926).

Femme, 34 ans.

Cancer du col de l'utérus,envahissant le paramètre,radium amélioration; 4 mois après épithélioma thyroïdien.

Vérification histologique.

Delannoy. — Société de Médecine du Nord, 28 avril 1922.

Tumeur du sein.

Cancer du col utérin,

Adéno-carcinome typique de l'intestin.

Duschl. — *Ueber Primarer Multiplizitat von Gschwulsten Deutsch Zeits. f. Ch.*, 1925, 193, p. 77.

Femme, 58 ans.

Morte après opération carcinome du sein droit.

A l'autopsie carcinome du foie avec métastase pulmonaire.

Feilchenfel, — *Inaugur. Dissertation*, Berlin, 1904,

Epithélioma de l'estomac.

Epithélioma du sein.

Graviller. — *Canada M.-J.*, 1873, t. II.

Epithélioma de la lèvre.

Epithélioma du sein.

Hansemann. — *Ueber das gleichzeitige Vorkommen Mehrerer* (*Deutsche Med. Wochenschr.*, 1904, XXX, 119).
Epithélioma de l'estomac.
Epithélioma des bronches.

Hauser. — *Beitr. z. pathol. anat. u. z. alleg. Path.* 1903, t. XXXVIII, p. I.
Carcinome de l'ombilic.
Cancer du pilore.

Herschel (Karl). — *Zur multipli maligne Neubildingen* (*Inaugural Dissertation*, Halle, 1895).
Epithélioma de la peau.
Epithélioma de l'œsophage.

Herxheimer. — *G. and Rienke F. Path. des Krebses Ergebn. allg. Path. anat.*, 1912, XVI, t. II, 280).
Epithélioma de la joue.
Epithélioma du foie.

Kauffmann. — *Arch. f. patho. anat. Virchow.* Bd. V, t. XXV).
Homme, 44 ans.
Epithélioma cylindrique.
Carcinome des glandes sébacées de la paupière.

Krukiewicz. — *Zur kasuistik multiplem primarer maligner Geschwulste* (*Wien. Klin. Wochenschr*, 1913, XXVI, 1204).
Carcinome à cellules squameuses de l'œsophage
Lymphosarcome du médiastin.

Kretz. — *R. Zwei maligne Neubildungen in einen Individuum mit metastasen bei er in einen organ* (*Wein. Klin. Wochenschr.*, 1893, VI, 196).
Homme, 46 ans.
Carcinome de l'œsophage.
Endothéliome de la dure-mère.

Kronig. — *Munchen. med. Wochenschr.*, 1902, XLIX, II, 1444
Epithélioma de l'estomac,
Epithélioma de l'utérus

Lubarsch. — *Patho. der Katzinomes* (*Ergebn'allg. Path. und path. anat.*, 1904-1905, X, 924).

1° Epithélioma du sein et de l'estomac.

2° Epithélioma de l'utérus et de l'estomac.

Mandry. — *Ueber symmetrische primare carcinome* (*Beitrage z. Klin. Chig.*, 1891, 2, VIII, 589).

1° Tumeur de la cheville de la jambe.

2° Tumeur du sein. Epithélioma des ovaires.

Manndan Stranahan. — *Bull. State Hosp. Utica N.-Y*, 1897, II, 165. Décrit par Wels, *Multiple Primary Malignant Tumors* (*J. Path. and Bacterio.*, 1901, VII, 357).

Epithélioma du pénis.

Endothéliome de la dure-mère.

Marcus. — *Arch. fur Gynécol.*, 1910, t. 92, p. 659.

Mélanosarcome des ovaires.

Cancer du foie.

Michelson. — *Dissert.*, Berlin, 1889.

Femme, 60 ans.

Carcinome du sein.

Carcinome de l'aile du nez.

G. Millian. — *Bull. Soc. acad.*, 1897.

Adénome du foie avec cirrhose pigmentaire. Lithiase biliaire. Carcinome de la parotide. Epithéliome du poumon.

Homme, 73 ans.

Tumeur parotidienne seule diagnostiquée pendant la vie.

Nehrkorn. — *Multiciplicitas primarer Maligner Tumoren* (*Munchen med. Wochenschr.*, 1901, GLVIII, 581).

Epithélioma de la vésécule biliaire.

Epithélioma de l'anus.

Piette (de Kbarkow). — Soc. Anat. de Strasbourg, 14 juin 1923.

Homme de 69 ans.

Cancer de la tête du pancréas.

Tumeur rénale : épinéphrome malin atypique.
Métastases indépendantes des deux tumeurs.

Pusateri (S.). — *Beitrag zun Stubiem der Multiplem primaren karzinom* (*Arch. f. path. Anat.*, 1911, CCIV, 85).
Femme, 43 ans.
Carcinome de l'estomac diagnostiqué pendant la vie.
Adénocarcinome du sein, découverte d'autopsie.

Redlich. — *Statistik des Carcinomes am Berliner Statischen krakenhaus am urban nebst kesnististhe Beitragen.* (*Zeitschr. f. Krebsforsch*, 1907, t. 5, 261).
Epithélioma du côlon et de l'ovaire.

Renaud et Nyka. — *Association Française pour l'Etude du Cancer*, 2 juin 1926, p. 305.
Femme, 65 ans.
Cancer du sein opéré.
Sept ans plus tard, cancer de l'estomac.
Autopsie : vérification histologique.

Richter. — *Wien Klin. Wochensch.*, 1905, XVII, 865.
Adénocarcinome de la thyroïde.
Cancinome de l'ovaire.

Risak. — *Ueber gleichzeitiges Vorkommen Seltener Geschwulstformen* (*Frank f.Zeits f. Path.*, 1925,32, pp. 102-110).
Femme, 59 ans.
Adamantinome de la mâchoire inférieure.
Neuro-épithélium du troisième ventricule.
Kyste colloïde de l'ovaire droit.
Epithélioma du sein gauche opéré treize ans auparavant. Pas de récidive.

Risak. — *Tumeurs multiples de types rares* (*Frankf. Zeitz. f. Patho.*, 1925).
Femme de 59 ans.
A 44 ans, cancer du sein guéri sans récidives.
Treize ans après adamantinome du maxillaire inférieur, extirpation. Mort peu après avec symptômes cérébraux.

A l'autopsie : Neuro-épithéliome de l'épendyme du 3e ventricule.

Cas d'un intérêt particulier parce qu'une des tumeurs (mâchoire) est certainement issue de vestiges embryonnaires et que la tumeur du cerveau peut être également issue de vestiges.

Schwelenberg (T.). — *Ueber die Karzinoses des uctus Thoracicus* (*Arch. f. path. Anat.*, 1905, CLXXXI, p. 295).

Epithélioma du côlon et du sein.

Sliwinsky. — *Zur Kasuistik multiplir primarer Tumorbil ung* (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1909, XXII, 1134).

Carcinome du sein

Carcinome de l'estomac.

Adénome papillaire du rein.

Lipome du mésentère.

Endothéliome de la dure-mère.

Adénome multiple de la thyroïde.

Carcinome du foie.

A. Scott Warthin. — *Journ. Am. Med. Asso.*, 1899, t. 32, p. 963.

Cas 1.

Femme, 45 ans. Tumeur de l'ovaire gauche, développée dans un tératome. Métastases pleurale péritonéale et mésentérique. Carcinome colloïde de la vésicule biliaire.

Cas 2.

Femme, 59 ans. Adénocarcinome primaire de la vésicule biliaire. Tumeur polypoïde de la paroi antérieure de l'intestin. Vérification histologique.

David Seecof. — *Multiple Primary Malignant neoplasme* (*Journ. of Cancer Research*, 1924, t. VIII, 213).

Femme, 55 ans.

Carcinome du poumon droit. Plusieurs petites tumeurs dans le poumon gauche.

Carcinome du rectum.

Métastases distinctes.

Siebke. — *Ueber doppelt Primarer Karzinome* (Deutch med. Woch., 1926, 52, p. 471).
Femme, 70 ans.
Carcinome médullaire de l'estomac.
Carcinome à cellules basales de l'utérus.

Sliwinski. — *Wien. Klin. Woschenschrift*, 1909, p. 1134.
Homme, 68 ans.
Cancer du sein (ablation).
Huit ans plus tard cancer de l'estomac.

Taylor. — *A series of double malignant Tumors* (*J. Path. and Bacteriol*, 1909-1910, t. XIV, p. 205).
Carcinome de la thyroïde.
Sarcome du médiastin.

Thiéry. — *Bull. société anat.*, 1889.
Femme, 45 ans.
Carcinome squirrheux de l'estomac.
Epithélioma pavimenteux de l'utérus.

Turner. — *Lancet*, 1892, 1, 1421.
Epithélioma de la lèvre.
Epithélioma du pénis.

Venulet. — *Ueber multiple Geschwulste* (*Central f. allg. path. u. Path. anat.*, 1914, XXV, 27).
1° Epithélioma de la thyroïde et de l'utérus.
2° Adénocarcinome de l'estomac et de la lèvre.
3° Adénocarcinome de l'estomac ; carcinome de l'utérus.
Volkmann. — *Beitr. z. Klin. chir.*, 1895.
Epithélioma de la peau.
Epithélioma du rectum.

Walter— *Ueber das Multiple Auftreten primarere bosartiger Néoplasmen* (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1896, L. III, p. I).
Homme, 46 ans.
Endothéliome de la dure-mère.
Carcinome de l'œsophage.

Walter (M.). — *Ueber Seltene Kombinationer von Carcinomer am der weiblichen Sexualorganem* (*Zeitschr. f. Krebsforch*, 1912, XI, 527).
Carcinome de l'estomac,
Psammome du cerveau.
Liposarcome du rein.

Warthin (A.-S). — *Multiple Primary Carcinoma* (*J. Am. M. Ass.*, 1899. XXXII, 963).
Adénocarcinome de l'ovaire.
Carcinome colloïde de la vésicule biliaire.

Ziba Shin I. Z. — *Ueber die combination von larynx berz. Tracheal carcinome* (*Arch. f. Laryng. u. Rhinol*, 1911, XXV, p. 401).
Epithélioma de l'œsophage et du larynx.
Carcinome à cellules squameuses de l'œsophage et de la trachée.

DÉDUCTIONS ET REMARQUES

Les observations que nous venons de grouper sont loin d'avoir toutes la même valeur surtout en ce qui concerne le diagnostic histologique. Nous en avons éliminé un grand nombre (1). Dans celles qui ont été conservées, l'âge des malades n'est pas toujours indiqué et l'ordre de succession des tumeurs mal précisé. Il aurait donc fallu faire pour

1. Ainsi, nous avons écarté en bloc les observations (toutes anciennes) sur la prétendue coexistence de tumeurs épithéliales malignes distinctes au niveau de l'estomac et des ovaires. Il apparaît en effet avec évidence qu'il s'agit de tumeurs ovariennes secondaires (du type Krükenberg.

Par contre, on est surpris de la rareté des documents récents relatifs aux tumeurs distinctes développées en divers points de l'appareil urinaire (rein, uretère, vessie, urètre).

chaque observation une étude critique, mais nous avons dû y renoncer parce que le chapitre serait devenu trop long.

Quelles que soient d'ailleurs les réserves qu'appellent certains cas, leur ensemble suffit à établir que le développement des T. P. M. chez certains sujets n'est pas aussi anormal qu'on l'avait cru longtemps. Les progrès croissants de la thérapeutique des tumeurs malignes vont certainement en augmenter la fréquence ; car les sujets dont la tumeur maligne a été stérilisée seront de nouveau exposés à l'action des nouveaux facteurs cancérigènes (1). Il nous a paru nécessaire de répartir les faits anatomocliniques dans une série de groupes plus nombreux et sans doute plus rationnels que ceux établis par nos prédécesseurs.

SECTION V

Pathologie comparée.

Les Instituts de Pathologie vétérinaire, dont les statistiques anciennes sont toujours utiles à consulter en ce qui concerne la fréquence générale des tumeurs, n'ont donné que tout récemment des indications relatives aux T. P. M. Sur environ 60.000 chiens de tout âge autopsiés à l'école vétérinaire de Berlin de 1886 à 1894, 2871 présentaient une tumeur (dans la statistique de Frohner) et pour 1154 (c'est-à-dire, 1,9 %) il s'agissait d'une tumeur maligne.

1. A ce point de vue il faut retenir comme particulièrement intéressant le cas de Gigl et les trois cas de Rieder qui sont résumés plus loin au chapitre IV dans le groupe des Epithéliomas.

La statistique de Sticker donne un chiffre plus fort : 72 cancers sur 1.306 chiens 5,5 %. De même celle de Semmer 8 %) sur 3.525 chiennes.

La première étude importante qui ait abordé la question de la multiplicité est celle de Goodpasture qui envisage d'ailleurs surtout les rapports avec les états précancéreux et les modifications séniles des tissus.

Sur 50 chiens âgés autopsiés, 12 présentaient des tumeurs malignes accompagnées presque toujours de proliférations adénomateuses ou d'états précancéreux (4 tumeurs malignes du testicule, 2 du foie, 2 du poumon, 1 de la surrénales, 2 de la mamelle). Dans un de ces cas il y avait coexistence d'un cancer du poumon, d'une tumeur bénigne des cellules interstitielles du testicule, de petits adénomes du cortex surrénal et d'une tumeur splénique de leucémie.

Les 38 autres animaux présentaient pour la plupart plusieurs lésions simultanées hyperplasiques ou adénomateuses. Les documents de l'auteur sont fort intéressants ainsi que les rapports qu'il cherche à établir entre la régression sénile des tissus ou organes, la différenciation cellulaire et la métaplasie. Mais il faut regretter que son matériel relativement peu étendu ne lui ait pas permis d'observer la coexistence de tumeurs d'une malignité indiscutable en particulier d'épithéliomas.

Signalons une autre contribution d'un auteur américain Bartlett (1) qui apporte quelques cas intéressants toujours chez le chien :

1. Bartlett, *Multiples Primary Malignant Tumores* (*Arch. Int. Med.* 1914, XII, 624).

1° Carcinome de la thyroïde, mésothéliome de la surrénale, kyste congénital du sein, hémangiome du foie.

2° Adéno-carcinome de la thyroïde.

Tumeur mixte de la mamelle. Adénome des surrénales.

Le mémoire de Cohrs (1926) représente une étude fondamentale en raison du nombre de cas provenant d'un même animal. Sur 489 chiens et 249 chiennes autopsiées au cours de 2 ans à l'Institut vétérinaire du professeur Joest, 70 présentèrent des tumeurs, mais 26 de ces derniers étaient multiples, soit donc une fréquence de 37 % supérieure par conséquent à la statistique humaine la plus riche, celle d'Egli qui donne 27 %. Dans les deux cas du reste cette proportion considérable est due à l'incorporation des tumeurs bénignes dans les statistiques générales.

D'autre part, Cohrs, à tort selon nous, inclut également de simples localisations multiples d'une même tumeur. Voici du reste sa classification et quelques uns des principaux cas qu'il décrit.

Mémoire de Cohrs.

I. — *Tumeurs du même genre dans un même organe ou système d'organe.*

Fibromes multiples dans le tissu sous-cutané du cheval.
Fibromes multiples du vagin d'une vache.
Fibromes multiples dans les ovaires d'une truie.
Lipomes multiples du mésentère du cheval.
Myxome de l'endocarde d'un bœuf.

Mélanomes multiples du tissu sous-cutané des orteils d'un bœuf.

Neurofibromatose diffuse d'un bœuf.

Papillome multiple de l'estomac du veau.

Adénomes multiples bilatéraux des reins chez le porc.

Adénomes multiples d'un sein chez une chienne.

Adénomes multiples de l'intestin d'une poule.

II. — *Tumeurs du même type mais dans des organes différents.*

Fibromes du vagin et du périné chez une chienne.

III. — *Tumeurs de genre différent typiques et atypiques dans des organes différents* :

Chez le même chien :

Mélanome de la peau et dégénérescence sarcomateuse.

Papillome multiples de la peau.

Carcinome pavimenteux de la peau.

Adénomes multiples des glandes sébacées de la peau.

Adénomes multiples de la région anale.

Adénome papilliforme du poumon.

Hypernéphrome malin de la surrénale gauche.

Hypernéphrome malin de la surrénale droite.

Carcinome du testicule droit.

Adénome du testicule droit.

Hyperplasie multiple du pancréas.

Chez un autre chien :

a) Adénomes des glandes pévianales

b) Hémangiome du tissu sous-cutané
c) Leiomyomes de l'iléon
d) Hyperplasies multiples du pancréas.
e) Hypernéphrome bilatéral.

Chez un chien :
a) Léiomyomes de l'estomac.
b) Adénomes du foie.
c) Cystadénomes des deux testicules.
d) Hypernéphrome bilatéral.

IV. — *Tumeurs de genres différents, typiques et atypiques, dans le même organe.*

1° Adénome de la travée dans le foie d'un rat ;
Adénome des voies biliaires dans le foie d'un rat.
2° Sarcome fusocellulaire de l'œsophage chez le cheval.
Epithélioma pavimenteux de l'estomac chez le cheval.

La mémoire de Cohrs, auquel on se reportera pour les divers cas particuliers que nous ne pouvions énumérer, établit sans aucun doute que la pathologie comparée peut être plus favorable encore que la pathologie humaine dans l'étude qui nous occupe.

CHAPITRE III

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Il convient d'envisager d'une part les faits et de l'autre leur interprétation en tenant compte de l'ensemble des documents de pathologie humaine et comparée.

I. — Les faits.

A) La première notion à souligner est l'existence relativement fréquente de tumeurs multiples bénignes de type distinct ; elle cadre d'ailleurs avec celles des états précancéreux au niveau d'appareils ou d'organes divers. Les observations trop nombreuses pour être reproduites, se répartissent ici en 2 groupes : *a*) Tumeurs de la vieillesse ; *b*) Tumeurs de l'enfance. Il est naturel que ces dernières soient liées ou associées à des malformations diverses ou a de simples troubles de développement pré ou post natal. Dans cet ordre d'idée on connaît par exemple l'association fréquente du rabdomyome du cœur ou de la tumeur du blastème rénale avec des malformations de l'écorce cérébrale, etc.

Dans ces tumeurs de l'enfance l'origine dysembryoplasiques de certains néoplasmes est la plus vraisemblable.

L'étude de certains fœtus non viables porteurs de mal-

formations multiples est spécialement intéressante pour démontrer les liens génétiques de ces dysembryoplasies diverses. Toutefois cette conception dysembryoplasique des tumeurs est ordinairement poussée trop loin par certains auteurs qui lui rapportent systématiquement toutes les tumeurs observées chez des sujets jeunes.

B) La coexistence d'épithéliomes divers est moins fréquente, toutefois les cas que nous avons groupés ne permettent plus de la mettre en doute — il est curieux de remarquer à ce point de vue avec Murray que la coexistence de l'épithélioma du sein et celui de l'utérus (qui représentent à eux deux la moitié de la mortalité cancéreuse chez la femme) est moins fréquente qu'on pourrait le supposer d'après les seules statistiques. Un auteur anglais, Judney Ule (cité par Murray), avait ainsi calculé que l'on devrait théoriquement l'observer dans 2,5 % des cas (en supposant exclue toute action favorisante ou inhibitrice d'un type néoplasique sur l'autre) ; or ce pourcentage théorique est en fait supérieur à la réalité.

C) Dans le cas d'épithéliomes malins avec tumeurs bénignes multiples il est de règle presque absolue que la tumeur maligne soit la plus récente que les polypes ou papillomes divers sur l'un desquels elle s'est ordinairement greffée.

Peut-on conclure qu'une transformation maligne inhibe ou arrête l'apparition dans son voisinage de nouvelles lésions précancéreuses de même origine ? Cette conclusion serait prématurée ; nous verrons simplement plus loin que cette inhibition de voisinage s'exerce seulement

sur la transformation maligne des lésions précancéreuses de même âge.

D) Dans les tumeurs épithéliales malignes multiples intéressant des appareils divers il s'agit assez souvent d'organes à relations synergiques en particulier endocrines, exemples : thyroïde et ovaires, thyroïde surrénales, etc...

Les progrès récents réalisés en clinique en ce qui concerne l'application des testes endocrines permettront sans doute de préciser les liens pathogéniques des néoformations successives dans chaque cas particulier (1). Les études de Peyron, Corsy et Surmont sur les cellules interstitielles de la glande mammaire permettent déjà de penser que ces éléments histologiques représentent l'agent plus ou moins exclusif de ces relations synergiques. Depuis longtemps déjà on avait noté des faits de régression d'une néoplasie mammaire la à suite d'une castration ovarienne ; des expériences toutes récentes faites par des auteurs américains établissent que chez la souris cette castration peut suivant la période à laquelle on la pratique mettre plus ou moins complètement les animaux à l'abri du développement ultérieur d'une tumeur mammaire (2).

E) Un même facteur cancérigène peut entraîner suivant

1. A ce point de vue il faut noter la fréquence spéciale des tumeurs thyroïdiennes bénignes et malignes dans un pays comme la Suisse. Elle doit permettre d'y observer plus qu'ailleurs la coexistence de tumeurs multiples, il serait intéressant d'y rechercher l'influence que ce développement prépondérant de tumeurs thyroïdienne exerce, sur la fréquence et le mode d'apparition des autres épithéliomes malins : sein ovaires, etc.

2. Leo Loeb et Mlle Lathrop ont montré que chez les souris blanches les animaux castrés entre trois et cinq mois et repartis ensuite au milieu de femelles normales ne présentent en aucun cas de tumeurs

les cas parfois même simultanément le développement de néoplasie de type histologique distinct.

Ainsi par exemple le Xéroderma-pigmentosum épithélioma de l'enfance déterminé par l'action des rayons solaires sur des sujets prédisposés montre des lésions épithéliomateuses parfois polymorphes : épidermoïdes baso-cellulaires, mélanoblastiques, peut-être même sarcomateuses dans certaines observations anciennes (à la vérité douteuses du point de vue histologique). Les rayons X qui déterminent presque exclusivement un épithéliome de type épidermoïde ont permis d'obtenir du sarcome expérimental (Cluney chez le rat). Le radium lui-même ne vient-il pas de se montrer nettement cancérigène chez le rat entre les mains de Daels, sous forme tantôt d'épithélioma tantôt de sarcome (*Bull. Ass. fr. du Cancer*, avril 1927).

II. — Interprétation et hypothèses.

Nombreuses sont les questions que posent des néoplasies de type distinct, surtout lorsqu'on veut les rapprocher des faits expérimentaux relatifs à l'évolution des greffes ou des cancers provoqués.

mammaires spontanées. Les castrations faites entre 5 et 7 mois donnent un pourcentage très faible de tumeurs mammaires.

Celles pratiquées entre 8 et 10 mois permettent d'obtenir un nombre de tumeurs comparable à celui des témoins ; la date d'apparition étant toutefois retardée.

A. — Le cancer, maladie locale ou générale.

Au premier abord l'ensemble des observations est favorable à cette vieille notion de la diathèse cancéreuse héréditaire ou acquise.

La prédisposition générale que l'artério-sclérose entraîne vis-à-vis des états précancéreux vient d'être contestée tout récemment. Suzue dans un article (Gann, 1926, 20, pp. 46-49) étudie l'association cancer et artério-sclérose, mettant à profit les résultats de 2584 autopsies pratiquées à l'université de Kioto. Il donne deux tables : l'une concernant 525 sujets morts de cancer avec une division suivant l'âge et suivant le degré d'artério-sclérose ; l'autre concernant 2018 malades morts d'autres causes.

Il a calculé le rapport numérique entre l'âge et l'intensité de la sclérose artérielle chez les sujets morts de cancer et chez les non cancéreux. Il a montré que ce rapport était beaucoup plus élevé pour ce dernier groupe.

Il a fait un calcul semblable pour un groupe de 777 personnes mortes de tuberculose, de cancer (foie, estomac, utérus), d'ulcère de l'estomac et de tumeurs bénignes de l'utérus. Et il pense que la corrélation entre l'âge et l'artério-sclérose est beaucoup plus importante dans les statistiques d'ulcère de l'estomac que dans les statistiques de cancer.

Il y aurait aussi une très grande différence entre ces coefficients pour les malades morts de cancer de l'utérus et ceux atteints de tumeurs bénignes.

Il établit que les cancéreux sont beaucoup moins sujets à l'artério-sclérose que les non cancéreux.

Malgré l'importance de cette statistique on peut faire des objections à la méthode suivie par l'auteur. Il n'est pas douteux que l'artério-sclérose et le cancer augmentent parallèlement avec l'âge, mais il faudrait surtout chercher à établir pour des sujets d'âge divers et déterminés si l'artério-sclérose est plus accentuée chez les cancéreux que chez les non cancéreux.

En fait les nombreuses recherches de ces dernières années sur l'hérédité des tumeurs, en particulier celles de Miss Slye établissent simplement l'existence d'une prédisposition au niveau d'un organe (neuro-épithéliome de la rétine chez l'homme, — organes divers, mamelle, poumon etc., chez la souris.

Dans leur étude critique assez récente sur la question (Soc. de Path. comparée, fév. 1926), Peyron, Surmont et Mlle Péchenard révoquent en doute la nature d'une équivalence ou transformation d'une génération à l'autre, de néoplasies de type différent qui avait été admise par des pathologistes éminents tels que Broca et Hutchinson.

Comme exemples de ces équivalences on peut citer :

Cancer de l'estomac à la 1re génération :

Sarcome du radius à la 2e génération.

Voici ce qu'ils écrivent à ce propos :

« Quelque fidélité qu'on veuille garder à la vieille doctrine des diathèses humorales nous restons sceptiques sur ce point même si les rares relations de cet ordre étaient confirmées plus tard comme n'étant pas dues simplement au hasard ; leur valeur démonstrative actuelle est en

somme nulle ou très faible, parce qu'elles exigent pour être interprétées que les cas d'hérédité d'une tumeur donnée soient au préalable élucidées ».

Sans recourir à l'orientation actuelle de la notion de l'hérédité néoplasique, il suffit d'invoquer les faits récemment acquis sur la production artificielle du cancer expérimental à l'aide d'irritation locales.

Depuis longtemps le professeur Ménétrier avait été amené à isoler dans la pathogénie générale du cancer des lésions ou états morbides précancéreux d'ordre strictement local, développés au niveau des tissus et organes les plus divers par l'action d'agents irritants multiples et non spécifiques. Il avait toujours insisté sur ce fait qu'il s'agissait de lésions chroniques dans lesquelles la différenciation des éléments cellulaires diminuait progressivement ; parallèlement au progrès ou à l'accentuation de l'hyperplasie ; les lésions conduisant par étapes au cancer vrai.

Dans ces états précancéreux (1), il comprenait à la fois « les hyperplasies inflammatoires par altérations progressives des tissus sous l'action des causes irritatives locales et les malformations et troubles divers du développement. C'est d'ailleurs dans l'une ou l'autre classe que rentrent la plupart des tumeurs dites bénignes qui constituent également une forme des états précancéreux » (Ménétrier, *Cancer*, p. 367).

1. Sur les états précancéreux consulter : M. Hartzell, *The J. of Cut. Diseases*, 1903 ; et surtout la discussion à la Royal Society of Medecine de Londres, mars 1926, à laquelle prirent part : MM. Secqueira, Lenthal Cheatle, Sampson Handley, Zacharie, Cope, Shaw, Cuthbert Dukes.

Cette conception doctrinale, en l'absence de faits expérimentaux pouvait être discutée et avait été en effet contestée par divers auteurs partisans de l'origine exclusivement infectieuse. Or, elle vient de trouver son éclatante confirmation dans les méthodes expérimentales récentes, permettant de réaliser à volonté le cancer (goudron, spirochètes, etc). On pouvait objecter à la conception de Ménétrier qu'elle n'expliquait pas comment un processus à la fois spécial et rare tel que l'épithélioma pouvait succéder directement à des lésions inflammatoires chroniques aussi banales que fréquentes. L'étude du cancer du goudron suffit à écarter ces objections. En effet, sur les nombreuses lésions cancéreuses qu'elle permet d'obtenir successivement ou simultanément sur un animal donné une seule ou quelques-unes tout au plus présentent ordinairement le type malin, les autres demeurant aux premières phrases, sauf lorsqu'on les stimule artificiellement par certains procédés que nous retrouverons plus loin. D'autre part, le fait si longtemps contesté à Ménétrier que la tumeur maligne est virtuellement incluse (potentiellement) dans le petit polype ou papillome précancéreux se trouve confirmé par le fait que le papillome du goudron bénin ou quiescent peut prendre l'allure cancéreuse dès qu'on le greffe grâce à la suppression ou au raccourcissement extraordinaire de la période de latence (Bang) de l'épithélioma.

En somme si nous essayons de confronter les deux grandes conceptions pathogéniques qui considèrent le cancer l'une comme une affection générale l'autre comme une maladie locale, nous voyons que la plupart des notions nouvelles d'ordre expérimental peuvent être invo-

quées par leurs partisans respectifs à l'appui de thèses pourtant contradictoires.

A nos yeux on peut invoquer entre autres arguments en faveur de la théorie du cancer lésion locale, les faits suivants :

1° Existence de tumeurs issues de vestiges embryonnaires par exemple les adamantinomes et surtout les tumeurs spéciales individualisées par Peyron : Sympathomes et parasympathomes embryonnaires, neuroépithéliomes des vestiges coccygiens de la moelle, etc., à l'origine desquelles l'existence d'une lésion irritative chronique d'ordre local (si elle est vraiment nécessaire) est aussi vraisemblable que l'action d'un facteur humoral d'ordre général.

De même encore les proliférations de vestiges wolfiens de l'ovaire peuvent être en rapport avec les actions synergiques ou endocrines issues de l'appareil utéro-ovarien sans qu'il soit nécessaire de recourir à une action morphogène d'ordre plus général.

2° L'évolution des greffes épithéliomateuses ou sarcomateuses de la souris et du rat, n'est pas liée, du moins dans ses caractères essentiels, aux diverses modifications de l'état humoral des animaux greffés, mise à part la nécessité d'un bon état général pour qu'elle puisse progresser normalement.

3° Depuis 20 ans les progrès incontestables de la thérapeutique anticancéreuse tant chirurgicale que par les radiations ont permis d'obtenir des guérisons et surtout des survies assez longues. Or, en dehors des récidives on n'a pas vu se produire au niveau des organes traités, par

exemple langue, corps thyroïde, peau, des cas incontestables de néo-formations nouvelles provenant des tissus sains reconstitués. Le contraire aurait dû se produire si le cancer était un processus d'ordre général.

Par contre les thérapeutiques diverses d'ordre général : sérothérapie, chimio-thérapie, etc..., n'ont pas encore donné de résultats probants.

On est vraiment surpris de voir persister dans de nombreux travaux ou manuels, même les plus récents la confusion entre ces trois notions distinctes :

1° Notion de la nature locale des lésions cancéreuses ;

2° Influence accélératrice ou retardatrice que des processus divers d'ordre général peuvent exercer sur le cancer une fois constitué.

3° Théorie considérant la ou les lésions locales comme une simple manifestation d'un processus général qui survit à leur développement comme à leur disparition.

Pour prendre un exemple, nous considérons que le sujet ayant présenté un épithélioma de la langue greffé sur leucoplasie et qui se trouve guéri depuis plusieurs années (comme on l'observe actuellement à la suite du traitement par les radiations) n'est plus un cancéreux.

Il faudra donc sur ce point que les partisans de la théorie adverse démontrent par des observations anatomo-pathologiques qu'une nouvelle tumeur s'est développée au niveau de l'organe ou de la région reconstituée.

Les auteurs considérant le cancer comme une affection générale partent de ce fait incontestable qu'aucune cellule n'est vraiment indépendante du reste de l'organisme ; consécutivement ils se refusent à admettre que le métabo-

lisme ou le rythme de croissance, d'un complexus cellulaire puisse être modifié, sans changement parallèle dans le milieu ambiant. Dès lors ils sont amenés à retenir comme agents étiologiques ou pathogéniques des cancers spontanés, une série de facteurs d'ordre physico-chimique ou humoral sous prétexte que ces derniers pris chacun en particulier (parfois même seulement *in vitro*) sont susceptibles de modifier l'évolution d'une greffe ou d'un cancer provoqué.

Or, il y a là en réalité une transposition de facteurs qui ne permet pas d'accepter cette méthode de travail. Notre remarque vise entre autres travaux ceux de Kotzareff et de Morsier (1).

Ce sont des réflexions de même ordre qui s'appliquent aux théories basées sur l'existence de variations sérologiques supposées spécifiques chez les cancéreux.

1. « L'un de nous (Kotzareff) obtient la cancérisation des papil-
« lomes de l'oreille du lapin badigeonnée à nouveau de goudron, en
« moins de 15 jours, en pratiquant simultanément des injections intra-
« veineuses de petites doses de thorium X et d'émanations de radium
« (la durée habituelle de la cancérisation de tels papillomes étant de
« quelques mois, quatre à six mois).

« Dans le même ordre d'idées, le même auteur cancérise l'oreille
« du lapin en accompagnant le badigeonnage au goudron d'injections
« intra-veineuses de thorium X, de la sympathicectomie cervicale
« supérieure et de la ligature de la carotide externe. Cette durée de
« 8 jours pour la cancérisation au goudron est la plus courte con-
« nue jusqu'ici.

« Ainsi donc, les modifications du milieu favorisent et accélèrent
« les modifications cellulaires locales » (*Néoplasmes*, n° 1, 1927, p. 27-28).

En réalité les auteurs paraissent perdre de vue qu'aucun des facteurs précédents n'entre en jeu dans le développement initial d'une tumeur spontanée.

Si les diverses séro-réactions (1) gardent un certain intérêt au point de vue du diagnostic ; elles traduisent en réalité des modifications d'ordre probablement secondaire ou collatéral et jusqu'ici rien n'autorise à en tirer des conclusions en faveur d'une modification humorale qui serait spécifiquement cancérigène. Ainsi par exemple l'hyperglycémie qui a fait récemment l'objet des travaux intéressants de Sendrail (2) et l hyperéholestérinemie étudiée par Roffo (3) ne peuvent pas encore être considérées avec certitude comme des états précancéreux au sens pathogénique du terme.

De la même façon nous pourrions montrer si nous n'étions pas limité par le cadre de ce travail qu'il n'est pas encore possible d'apprécier la part exacte qui revient dans le développement des tumeurs spontanées à certaines no-

1. En particulier celle de Bothello qui après les dernières modifications de cet auteur offre un pourcentage considérable de cas positifs.

2. Sendrail, thèse de Toulouse, 1927.

D'après cet auteur l'hyperglycémie réalisée dès les stades précancéreux augmente pendant l'évolution de l'épithélioma et ne cède que si ce dernier régresse. Il existe parallèlement une diminution des lipoïdes phosphorés et cholestérinémiques du sang et une augmentation du taux des acides gras lesquels modifieraient l'imperméabilité cellulaire, il y aurait enfin une diminution du métabolisme basal.

L'auteur conclut que le cancer est lié à une hypocrinie thyroïdienne.

3. Roffo, *Lesiones Precancerosas y cancerosa definitas y su relacion con la colesterina* (*Boll. Inst. Med. Experim. Buenos-Aires*, janvier 1926, 10, p. 12).

Alors que la peau normale contient seulement 0 gr. 43 pour cent de cholestérine, les épithéliomas cutanés en montrent de 1 gr. 5 à 2,5 % et leurs lésions précancéreuses (face et paupière) de 0,75 à 1,80. Cet accroissement peut être rapporté soit à un métabolisme exagéré des cellules cancéreuses soit à un caractère héréditaire du terrain anatomique représentant une prédisposition au cancer, c'est à cette seconde hypothèse que se rattache Roffo.

tions d'ordre physico chimique actuellement en cours d'études (telle que l'augmentation de la conductibilité électrique des tissus, liée au rapport entre les ions K et l'alcalinisation du sérum dans le cancer, les variations du Ph. à la fois dans la cellule néoplasique et dans le milieu humoral, etc.)

A vrai dire la seule notion démontrant qu'un trouble humoral peut entraîner des états précancéreux et cancéreux multiples est celle récemment apportée par les observations patientes d'un Japonais (Fujimaki) qui a réussi chez les rats privés de certaines vitamines à provoquer des lésions du tube digestif et en particulier de l'estomac allant jusqu'au cancer avec métastases (1).

Il faut tenir compte également — et nous ne songeons pas à le méconnaître — de la prédisposition du terrain liée par exemple à la race (immunité des rats de race pie pour le cancer spiroptérien) mais elle est surtout importante pour expliquer les inégalités de réaction et on peut montrer dans certains cas qu'il s'agit de résistances d'ordre local (tissus ou organes) plutôt que d'une défense plus ou moins mystérieuse d'ordre général.

Est-il nécessaire d'ajouter que ces arguments théoriques en faveur de l'origine locale des tumeurs multiples devront être validés par leur reproduction expérimentale. Or, on n'a pas encore réussi à provoquer chez les souris ou les rats de tumeurs malignes simultanées ou successives d'organes distincts. Le jour où on les aura réalisées en par-

1. Fujimaki. *Journ. of Cancer Research.*, 1926, 10, p. 469.

tant d'agents irritatifs, simples ou divers distincts ou combinés, un pas considérable aura été fait.

B. — Intérêt des tumeurs primitives multiples pour l'étiologie et la pathogénie

On ne saurait être trop prudent dans cet ordre de déduction car le nombre des faits bien établis est singulièrement restreint à côté de ceux qui nous échappent. Une opinion éclectique semble donc plus indiquée que jamais en présence du nombre considérable de facteurs divers qui se montrent cancérigènes dans les conditions expérimentales.

On peut estimer que le développement des T. P. M. distinctes ou successives cadre plutôt avec la théorie des initiations locales et non spécifiques qu'avec celle d'un agent infectieux. On comprend mal en effet qu'un agent figuré puisse avoir des inoculations successives ou tardives à intervalles si prolongés et surtout que les tumeurs soient tantôt malignes, tantôt bénignes.

Mais à ce propos il est curieux de remarquer que la tumeur infectieuse des oiseaux se distingue complètement des tumeurs des mammifères par la nature de ses métastases ; les auteurs américains qui n'avaient pas consacré à ces évolutions cellulaires une étude minutieuse les avaient considérées à tort comme dues à des embolies cellulaires suivant le mécanisme habituel.

Les recherches de Peyron, celles de Pentimalli ont montré en réalité qu'il s'agissait souvent de néo-tumeurs primitives apparues dans les organes aux dépens de leurs

tissus conjonctifs sous l'influence de l'agent pathogène du virus charié par le sang (1).

Il est curieux de confronter ces données actuelles avec la vieille notion de la diathèse cancéreuse qui voyait dans les métastases l'expression de la maladie générale ; les travaux à venir devront chercher à concilier ces différences entre les tumeurs des oiseaux et celles des mammifères,

En ce qui concerne les théories de l'origine irritative purement locale (état précancéreux divers, simultanés ou successifs) et celles de l'origine humorale (maladies générales) ; elles ont déjà été discutées précédemment. Et nous n'avons pas à revenir sur les arguments qui nous ont paru plus favorables à la première.

Il ne nous reste donc plus qu'à insister sur l'intérêt qui s'attache à la notion de prédisposition acquise ou héréditaire, si on sait le limiter soit à un organe (neuro-épithéliome de la rétine par exemple), soit à un système, soit à une lignée celullaire spéciale de la période embryonnaire.

Ce dernier cas est, par exemple, celui de la formation spéciale (mésectoderme ectomésenchyme) développée au

1. Peyron restreint beaucoup plus que Pentimalli les véritables métastases par embolies. L'action polyvalente et en particulier myotrope du virus qu'il a mise en évidence explique par exemple les pseudo-métastases du gésier qui sont constituées principalement par la prolifération des fibres musculaires de cet organe.

Malgré ces caractères en apparence paradoxaux, il s'agit bien d'un véritable néoplasme Du reste, l'étude prolongée faite par Peyron et ses collaborateurs sur les tumeurs spontanées des oiseaux montre que le groupe général des sarcomes des oiseaux présente des caractères histologiques et biologiques homologues ou identiques.

L'opinion des auteurs qui avaient voulu y voir un simple granulome, est de ce fait, complètement éliminée

(Voir sur ce sujet Mlle Péchenard, thèse Paris, 1926).

niveau des crêtes neurales de l'embryon et qui a plus tard une évolution polymorphe (ménagoblastes, cellules de Schwann, etc.). L'individualité de cette lignée cellulaire se retrouve à nouveau dans les développements simultanés des tumeurs parfois dissemblables, au niveau des méninges, des nerfs périphériques et de la peau. Les tumeurs primitives multiples révèlent ici une prédisposition d'ordre cellulaire ou organoïde, que la pathologie générale ne saurait à elle seule interpréter, mais dont elle doit tenir compte.

C. — Influence réciproque des tumeurs distinctes les unes sur les autres

La genèse et l'évolution d'une tumeur peuvent-elles être influencées par l'existence antérieure ou simultanées d'une autre néoplasie ? Tel est le problème fondamental à envisager tant du point de vue de la pathologie générale que de celui de la thérapeutique. Le rapprochement de diverses observations groupées dans ce travail permet de le poser mais non de le résoudre. En effet les documents de la pathologie humaine sont encore trop rares pour permettre des déductions utiles et on ne dispose pas encore de documents expérimentaux. Nous sommes donc réduits à des interprétations purement hypothétiques variables suivant les théories étiologiques du cancer à laquelle on donne la préférence. On peut du reste avec le même point de départ être conduit à des opinions contradictoires ; par exemple si l'on admet la notion probablement inexacte d'une défense générale de l'organisme contre le cancer si souvent invoquée par les auteurs, on peut envisager que

le développement d'une néoplasie entraîne un état de résistance plus ou moins accentué à une tumeur ultérieure mais on pourrait considérer d'une façon également théorique que la résistance de l'organisme ayant été rompue une fois, la genèse d'une tumeur ultérieure s'en trouvera facilitée.

Nous allons simplement tenter à l'aide de rares faits — d'ailleurs contradictoires — apportés jusqu'ici par l'étude du cancer expérimental du goudron, d'esquisser une étude critique.

1° L'existence d'une tumeur maligne au niveau d'un organe ou d'un tissu donné, exerce souvent une action inhibitrice sur les autres lésions bénignes ou précancéreuses du voisinage ; ce fait est bien établi chez la souris en particulier par les expériences de Deelmann et de Murray.

Autour du papillome qui a subi la transformation cancéreuse, les autres lésions s'arrêtent ou gardent une marche lente. Si l'on extirpe ce papillome transformé en cancer, elles évolueront à leur tour rapidement ; le même résultat peut être obtenu comme l'a montré Deelman à l'aide de scarifications et l'on voit même dans ce cas le cancer de ces cicatrices secondaires marcher plus vite que dans le foyer initial.

2° L'existence d'une tumeur maligne spontanée ou provoquée augmente-t-elle ou diminue-t-elle la résistance de la génèse d'une nouvelle tumeur au niveau du même organe ou du même appareil ? Ici encore, les premières données se bornent au cancer du goudron. Il paraît actuellement acquis que le badigeonnage de la peau

détermine non seulement une irritation locale, mais également des altérations diffuses des diverses viscères liées à l'absorption du goudron. Ces altérations viscérales viennent d'être étudiées tout récemment par Guldberg ; elles sont assez diverses et rien jusqu'ici ne permet de supposer ou d'éliminer qu'elles puissent être le point de départ d'états précancéreux (1).

3° Par contre d'autres études, en particulier de Kreyberg, tendraient à montrer que le badigeonnage au goudron exercerait une action favorisante ou sensibilisante à la cancérisation pour le cancer même au niveau des régions cutanées indemnes (2).

1. Guldberg, *Altérations de la peau et des organes chez des souris blanches badigeonnées au goudron* (*Norsk Magazin*, for Laegeviduens Kapen, Oslo, juin 1927, n° 6, p. 425-451).

L'auteur a étudié histologiquement les viscères de 21 souris blanches qui au centième jour de badigeonnage présentaient des cancers à développement plus ou moins avancé avec métastases ; il signale au niveau du foie une congestion artérielle diffuse avec infiltration lymphoconjonctive périvasculaire sans microorganismes qui serait due à l'action d'une toxine

2. Kreyberg, *L'influence générale de l'application du goudron sur la formation de tumeurs chez des souris blanches* (*Medicinisch Revu. Bergen*, mai 1927, n° 5, p. 193).

A cinquante souris blanches badigeonnées chaque jour pendant 4 mois sur le côté du corps, simultanément on pratiqua du côté gauche et symétriquement 4 thermocautérisations, c'est-à-dire à 4 semaines d'intervalle. Les tumeurs apparurent avec la proportion habituelle : cancer sur 33 animaux, simples papillomes sur 12, indemnes 5.

En outre, huit de ces animaux montrèrent d'autre part dans la cicatrice de cancérisation des papillomes ; on peut conclure avec l'auteur que l'irritation locale du rhumatisme augmente l'influence cancérigène locale et générale du goudron. Mais, en fait, et comme le remarque judicieusement Cramer (*Cancer Review*, 1928, n° 3, p. 128) il y a dans cette expérimentation une cause éventuelle d'erreur dont l'auteur ne paraît pas tenir compte ; il est possible en effet, comme

En fait la majorité des auteurs considère que le développement d'un épithélioma cutané du goudron n'exerce aucune influence sur sa production en un autre point ; ainsi par exemple chez le lapin lorsqu'on a déterminé le cancer au niveau d'une oreille on peut le réaliser ultérieurement au niveau de l'autre après des badigeonnages de même nombre et de même durée. Quoi qu'il en soit dans tout ceci il n'est pas question de l'influence réciproque de deux tumeurs en évolution simultanée ou successive; dans cette dernière que nous allons envisager maintenant, nos données se bornent en réalité aux faits tirés de l'étude des greffes et non aux tumeurs spontanées distinctes.

4° Évolution des greffes néoplasiques successives. On sait depuis longtemps que la réussite ou l'échec d'une greffe épithéliomateuse chez une souris déjà porteuse d'une greffe en cours est surtout liée à l'intervalle chronologique des deux greffes et c'est sur l'échec habituel de cette deuxième greffe qu'Ehrich avait basé sa théorie bien connue de l'athrepsie. Il est inutile de donner ici un exposé complet de la question, car la plupart des expérimentateurs s'accordent à reconnaître que la seconde greffe pour réussir doit être pratiquée immédiatement après la première. Ultérieurement s'établit en effet une immunité plus ou moins durable dans son degré et sa durée (1).

l'a démontré Bonne dans certains cas, que le contact des animaux ait déterminé un goudronnage accidentel des zones simplement cautérisées.

1. Sugiura et Benedict, *A Study of the athreptic theory of the growth of cancer* (*Journal Cancer Research*, juillet 1926, t. 10, n° 2, p. 194).

Ce travail, un des plus récents sur la question, aboutit aux conclu-

Malheureusement, les conditions de la pathologie humaine restent trop différentes de ces faits pour qu'on puisse en tirer partie. On s'en rapproche davantage avec les expériences de Yamagiva, Fukuda et Kaneko (*Virchow's Arch.*, 1926, 261, p. 75).

Ces auteurs ont pratiqué chez la souris des greffes d'épithéliomes mammaires dans les tissus sous-jacents à un épithélioma cutané du goudron ; ils ont observé que le développement de chacune des tumeurs devenait alors inversement proportionnel à celui de l'autre. Ainsi, sur 13 animaux où l'épithélioma du goudron progressa régulièrement, huit ne développèrent pas la greffe mammaire. Ces faits sont intéressants, néanmoins le nombre des animaux traités paraîtra beaucoup trop faible à tous ceux qui sont familiarisés avec le cancer expérimental des souris.

sions suivantes : l'immunité déterminée par la première greffe dure deux semaines, la seconde greffe devient alors possible. Parfois, la seconde greffe, sans se développer elle-même, entraîne la résorption de la première (immunité simultanée). Dans d'autre cas elle peut au contraire réactiver le premier greffon en voie de régression. La superposition éventuelle de ces faits à ceux de la pathologie humaine nous paraît bien difficile ; notons toutefois parmi les remarques de ces auteurs, le fait intéressant que les substances empêchant la seconde greffe sont certainement dues à l'activité biologique des cellules cancéreuses, car si le premier greffon a été rendu inactif par des moyens physico-chimiques les phénomènes d'immunité font défaut.

CONCLUSIONS

I. — La fréquence des cancers multiples de types distincts varie suivant les statistiques d'autopsies de 5 à 27 % des cas de tumeurs malignes.

Ces différences nous paraissent liées au fait que certaines statistiques incorporent des tumeurs à malignité atténuée, voire même des tumeurs bénignes. Le pourcentage plus considérable des tumeurs multiples en Suisse paraît en rapport avec la fréquence particulière des tumeurs du corps thyroïde.

II. — L'existence de ces néoplasies de type distinct au niveau d'un même appareil ou d'appareils différents ne constitue pas un argument probant en faveur d'une prédisposition générale ou acquise au développement du cancer, on peut y voir simplement le résultat d'états précancéreux d'ordre local, contemporains ou successifs, développés au niveau d'organes ou d'appareils.

III. — Il n'est pas établi que les modifications humorales mises en évidence chez les cancéreux, par exemple l'hyperglycémie ou l'hypercholestérinémie précèdent le développement des tumeurs. La production expérimentale de certains cancers par un régime de carence (avitaminose) constitue par contre un fait du plus haut intérêt,

des observations nouvelles seront nécessaires pour en préciser, d'une part, la signification et de l'autre son intérêt pour la pathogénie des tumeurs spontanées chez l'homme.

IV. — L'influence que l'évolution d'une tumeur est susceptible d'exercer sur le développement d'autres néoplasies contemporaines ou successives ne peut encore être appréciée avec certitude, les documents apportés par l'expérimentation étant jusqu'ici insuffisants ou contradictoires.

Vu : le Président de la thèse,
MENETRIER.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

Appelmans (*R.*). — Les Épithéliosarcomes (Arch. internation. de Médecine expérimentale, déc. 1925, vol. II, p. 191).

Askanazy. — Die krebsbilding von Standprunkt der komplexen Reizwirkung (Wiener Klinische Wochenschrift, 1927).

Bauer.— Beitrag zur Frage der Multiplizitat primarer carcinome. Kiel, 1907.

Bard. — Archives générales de médecine, 1892.

Beitzke. — Démonstration eines falles von multiplen carcinome, (Deutsche med. Wochenschr., Leipzig et Berlin, 1904, XXX, 897).

Bernard. — Etude sur les cancers primitifs multiples. Thèse de Paris, 1899.

Chajutin (*D. M.*). — Virchow's Archiv., 1926.

Chambers Scott Russ and Kellok. — Lancet, 1922-I-212.

Clayton (*E.S.*). —Multiple primary carcinomata (Surgical clinics of North America, fév. 1927, p. 93).

Contamin. — Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer, 1910, III, p. 160.

Davis. — Primary multiple malignancy (Surg. Gynec. and Obst. 1911, XII, p. 112).

Fischer, Defoy and Lubarsh. — Ergebnisse der allgemeinen Path., 1904-1905.

Fritz Egli. —Ueber Multiplizitat von Geschwulsten (F.schweiz. Aerzte, 1914, XLIV, 449).

Eichbaunn. — Ueber multiple primaren carcinome. Greifswald, 1904.

Glory. — Beitrag zum multiplen Auftreten primarer Carcinom. Freigurg, 1904.

Guérin (*T.M,*). — Tumeurs multiples (Bull. Soc. de chir. de Paris, 1865, V, 265).

Gœtze. — Bemerkungen ueber Multiplicitat primarer Carcinome. (Zetschr. f. Krebeforch. Berlin, 1913, XIII).

Goodpasture. — An anatomical study of senescence in dogs, with especial reference to the relation of cellular changes of age to tumors (Journal of Medical Research, vol. XXXVIII, nº 2, May 1918, p. 127-213).

Harbitz. —Ueber das gluschzitige Aufterten multipl. gschwulste (Ziegler's Beitrage, 1916, LXII, p. 503).

Hartmann, Menetrier, Peyron. — Bull. Assoc. Française du Cancer, juin 1922.

Hedinger. — Ueber multiplizitat von geschwulsten periodische waschstum und geschwuld bilding (Schweiz. med. Wochenschr., 1925, nº 44).

Heely. — Multiple primary cancers (Arch. surg. Chicago, 1924, IX, p. 204).

Herschel. — Zur Multiplicitat maligner neubildungen speciel der carcinome. Halle a S., 1895.

Honigmann. — Zur frage der multiplen bosartigen geschwulste (Zentr. f. chir. Zeys., 1925, III, p. 1482).

Jeanneney (*M.*). — Cancer double de la bouche et de l'œsophage (Presse médicale, 1927, p. 1312).

Johnstone. — Tissue reaction and tumors in fisches (Report 1926 on Lancashire sea Fisheries laboratory).

Kellok. Chambers and Russ. — Lancet, 1922, I, 212.

Kuster. — Demonstration zweiver Falle von multiplen carcinome Geschwulsten (Berl. Klin. Wochnschr., 1884, XXI, p. 243).

Lazarus-Barlow and Parry. — Brit. J. Exp. Path., 1923, IV, 80 and 247.

Kuster. — Demonstration zveiver Falle von multiplen Geschwulsten. (Berl. Klin. Wochenschr., 1884, XXI pzre, p. 243).

Mac Connel. — A case of multiple carcinoma (J. med. Research., 1907, XVI, 488).

Major Ralph. — Multiple primary malignant tumors (Bull. John Hopkins hospital, 1918, p. 223).

Matronola. — Tumori maligni multipli primitive di specie diversa (XXXe Congrès de la Société italienne de chirurgie, Rome, oct. 1923).

Mayer. — Multiples et différentes tumeurs (Soc. de gynécologie et d'obstétrique de Strasbourg, 1er déc. 1923; Strasbourg médieal, 5 janv. 1924).

Ménétrier. — Le Cancer. Généralités (Traité Gilbert et Carnot t. XIII, 1926).

Monzardo. — Cancri primitivi multipli (Riformeá medica Palermo e Napoli, 1907, XXIII, 34.

Muller. — Ueber multiple primare Carcinome. Tubingen, 190.

Murray. — Multiples new Growths (Lancet, 1927, II, p. 800).

Neprjachin. — Franfurt Ztschr. f. Path., 34, 1926, p. 562.

Oberndorfer. — Ueber Multiplizi von Tumoren (Munchen med. Wochschr., 1905, LIII, p. 1477(.

O'Donavan. — Cancers multiples de la peau (Lancet, 1926. p. 278)

Œrbes. — Journ. of med. Research., t. XXVIII, 1918.

Owen. — Journ. of American med. Assoc., LXXVI, n° 20, 1921.

Ravel. — Sur les cancers primitifs multiples et sur un cas de leucocytémie et cancer de l'ntérus. Lyon, 1894.

Renaud. — Revue médicale de la Suisse romande, n° 12, t. XLI 1921.

Rieder. — Bosartige geschwulste verschider (Arch. f. klin. chirg., 1925, CXXXV, p. 719).

Roffo. — Lesiones precancerosas relacion con la colesterinia (Biol. Inst. Med. Exp. Buenos-Aires., janv. 1926, n° 10, p. 12).

Sabrazès. — Cancers conjugaux et familiaux et cancers multiples (Gazette hebd. de la Société méd. de Bordeaux, p. 133, 1923).

Suzne (*K.*). — Relation of carcinoma to arteriosclerosis. Gann., 1926, XX, p. 46.

Seecop (*David*). — Multiple primary malignant neoplasms (J. of Cancer Research, juillet 1924, p. 213 ; 1923-1924, VIII, p. 146.

Sikl (*H.*). — Casop. Crk. cesk., 666, 1341, août 1927. Prague.

Tignel. — Des cancers primitifs multiples et en particulier dans le tube digestif. Thèse de Lyon, 1905.

Thomson et Todo. — Senescence and senility (Lancet, 1922, p. 874).

Verneuil. — De la pluralité et de la diversité des néoplasmes chez le même sujet (Semaine médicale, Paris, 1884, IV, p. 289).

Watts. — Multiple tumors (Med. Rec. M. M., V, p. 63, 1870).

Weil (*B.*). — Zur multiplicitat primarer carcinome (Munchen, 1905).

Wischnitz. — Ueber primaren multiplizita maligner tumoren. Gleiwitz, 1906.

Wood y Rosa Prigoren. — Quelques immunités produites par inoculation de tumeurs irradiées (J. of Cancer Research n° 3, t. IX, April 1924).

Zacharjan (*S. F.*).— Etiology of multiple exostoses (Norwy. Chir. Arch., 1925, p. 425).

8321. — Imp. de la Faculté de Médecine Jouve et Cie, 15, rue Racine Paris. — 6-28.